

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. Christoph Klein

**Metabolomische Analyse der dynamischen Stoffwechselantwort
adipöser Kinder und Jugendlicher
mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dominic Kai Heinrich

aus

Homburg/Saar

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Berthold Koletzko
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Rüdiger von Kries Priv.-Doz. Dr. Andreas Lechner
Mitbetreuung durch die promovierten Mitarbeiter:	Dr. med. Wolfgang Peissner Dr. rer. biol. hum. Christian Hellmuth
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	17.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung.....	1
1.1. Epidemiologie	1
1.2. Definitionen	2
1.3. Pathologische Folgen von Adipositas	3
1.4. Fragestellung.....	6
2. Zielsetzung.....	8
3. Studiendesign, Material und Methoden	9
3.1 Studiendesign	9
3.1.1 Studienarm A.....	10
3.1.2 Studienarm B.....	12
3.2 Material	13
3.2.1 Material für den Glukosetoleranztest.....	13
3.2.2 Material für die standardisierte Mahlzeit	13
3.3 Methoden	14
3.3.1 Ernährungsfragebogen.....	14
3.3.2 Anthropometrische Messung.....	14
3.3.3 Oraler Glukosetoleranztest	16
3.3.4 Fresubin-Test.....	17
3.3.5 Metabolomische Untersuchung der Blutproben	18
3.3.6 Blood spots.....	19
3.3.7 Statistische Auswertung.....	20
4. Ergebnisse.....	22
4.1 Probandencharakteristika	22
4.1.1 Probandencharakteristika zum ersten Termin.....	22
4.1.2 Probandencharakteristika zum zweiten Termin	22
4.1.3 Probandencharakteristika im Vorher-Nachher-Vergleich.....	23
4.2 Freie Fettsäuren und Aminosäuren	25
4.2.1 München vs. Gaißach	25
4.2.2 Termin 1 vs. Termin 2.....	29
4.2.3 Variablenselektion.....	32
4.3 Darstellung der Stoffwechselantwort der Normalgewichtigen.....	34
4.3.1 Freie Fettsäuren	34

4.3.2	Aminosäuren	37
4.4	Darstellung der Stoffwechselantwort der Übergewichtigen.....	39
4.4.1	Freie Fettsäuren	39
4.4.2	Aminosäuren	42
4.5	Vergleich der Stoffwechselantworten der Normal- und Übergewichtigen.....	45
4.5.1	Freie Fettsäuren	45
4.5.2	Aminosäuren	49
5.	Diskussion.....	53
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	53
5.2	Diskussion der Methoden.....	54
5.3	Diskussion der Ergebnisse.....	56
5.3.1	Freie Fettsäuren	56
5.2.2	Aminosäuren	61
6.	Zusammenfassung	64
7.	Literaturverzeichnis.....	66
8.	Danksagung	72

Abkürzungsverzeichnis

AA	Aminosäure (amino acid)
BMI	Körpermasse-Index (Body-Mass-Index)
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
FA	Fettsäure (fatty acid)
GLUT	Glucosetransporter
HDL	High Density Lipoprotein
IDL	Intermediate Density Lipoprotein
IFG	abnorme Nüchtern glukose (impaired fasting glucose)
IGT	gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance)
IQR	Interquartilsabstand (interquartile range)
IRS	Insulin-Rezeptor-Substrat
KiGGS	Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen
LC-MS/MS	Flüssigchromatographie-Massenspektrometrie (Liquid Chromatography Mass Spectrometry)
LDL	Low Density Lipoprotein
NEFA	nichtveresterte Fettsäure (non-esterified fatty acid)
OGTT	Oraler Glukosetoleranz
RKI	Robert-Koch-Institut
SDS _{LMS}	Standard Deviation Score (Least Mean Squares)
TAG	Triacylglycerid
VLDL	Very Low Density Lipoproteins
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie

Übergewicht, Fettleibigkeit und ein erhöhter Blutzuckerspiegel stellen laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) die wichtigsten globalen Gesundheitsrisiken dar und zählen neben Bluthochdruck, Tabakkonsum und körperlicher Inaktivität zu den fünf wichtigsten Mortalitätsrisikofaktoren.^[1]

Nach Schätzungen der WHO werden im Jahr 2015 insgesamt mehr als 1,5 Milliarden Menschen an Übergewicht leiden, davon mehr als 500 Millionen an Fettleibigkeit.^[2] Seit Jahrzehnten steigt die Prävalenz von Übergewicht vor allem in Industrie- und Schwellenländern stark an.^[1]

Die Zahl der fettleibigen Erwachsenen hat sich in den letzten 30 Jahren weltweit verdoppelt.^[3]

Nach der aktuellen Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS, 2008-2011) des Robert-Koch-Instituts (RKI) sind hierzulande mehr als zwei Drittel der Männer und über die Hälfte der Frauen übergewichtig. Mehr als ein Fünftel aller Erwachsenen gelten gar als fettleibig.^[4]

In der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen stellen Übergewicht und Fettleibigkeit ein gravierendes weltweites Gesundheitsproblem und mittlerweile die wichtigste Krankheitsdisposition dar.^[5, 6] Aufgrund der rapide steigenden Prävalenz und der schwerwiegenden gesundheitlichen Konsequenzen hat die WHO die Fettleibigkeit bei Kindern zu einer der größten Gesundheitsherausforderungen des 21. Jahrhunderts erklärt.^[7, 8] Der jüngsten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS, 2009-2012) des RKI zufolge leiden insgesamt 15% der Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren an Übergewicht und 6,3% an Fettleibigkeit.^[9] Dies entspricht etwa 1,9 Millionen übergewichtigen bzw. etwa 800.000 fettleibigen Kindern und Jugendlichen. Während sich die Krankheitshäufigkeit der übergewichtigen Kinder und Jugendlichen in Deutschland auf einem hohen Niveau einzupendeln scheint, steigt die Prävalenz der Fettleibigkeit in dieser Altersgruppe weiter.^[9] Dieser Trend ist besonders alarmierend, da aus fettleibigen Kindern und Jugendlichen häufig auch fettleibige Erwachsene werden.^[10] Diese haben im Vergleich zu normalgewichtigen ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Bluthochdruck, Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall, sowie Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen und Arthrose.^[11]

Der Zusammenhang zwischen Übergewicht bzw. Fettleibigkeit und einem erhöhten Blutzuckerspiegel in Form eines Diabetes mellitus Typ II ist besonders hervorzuheben, da neben der genetischen Disposition Übergewicht als Hauptrisikofaktor für Diabetes mellitus Typ

II gilt. Etwa 80% aller Typ-2-Diabetiker sind auch übergewichtig.^[12] Parallel zu den steigenden Prävalenzen von Übergewicht und Fettleibigkeit ist in den vergangenen Jahrzehnten auch die Zahl der Typ-2-Diabetiker angewachsen. Waren im Jahr 2011 weltweit etwa 347 Millionen Menschen an Diabetes mellitus Typ II erkrankt, wird für das Jahr 2030 ein Anstieg auf 439 Millionen vorausgesagt.^[13] Dann wird nach Schätzungen der WHO der Diabetes mellitus Typ II zu einer der zehn häufigsten Todesursachen weltweit.^[8] In Deutschland wurden im Jahr 2012 mehr als 6 Millionen Erwachsene mit Diabetes mellitus Typ II behandelt. Alleine die direkten und indirekten Kosten, die durch Diabetes und die Folgekrankheiten entstehen, betrugen im Jahr 2001 rund 22,3 Milliarden Euro.^[14]

Zusammenfassend können Übergewicht, Fettleibigkeit und Diabetes mellitus Typ II angesichts ihrer epidemiologischen Bedeutung als die wichtigsten Stoffwechselerkrankungen angesehen werden.

1.2. Definitionen

Fette und Öle sind elementare Bestandteile der menschlichen Ernährung. Die energiereichen Lipide werden im Körper in Form von Triacylglyceriden in den Adipozyten des Fettgewebes gespeichert. Bei einem über das normale Maß erhöhten Fettmasseanteil am Körpergewicht spricht man von Fettleibigkeit bzw. Adipositas.^[15] Als Indikator für Übergewicht und Adipositas gilt der Körpermasse-Index (Body-Mass-Index, BMI).^[16, 17] Der BMI ist mit dem Körperfettgehalt assoziiert und wird daher als Maß für Fettleibigkeit bzw. Adipositas eingesetzt. Er beschreibt das Verhältnis von Körpergewicht zum Quadrat der Körpergröße:

$$\text{Body-Mass-Index} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in Metern})^2}$$

Übergewicht und Adipositas werden bei Erwachsenen definiert als ein BMI von über 25 kg/m² bzw. über 30 kg/m². Diese Definition eignet sich allerdings nicht für Kinder und Jugendliche, weil sich im Laufe des Heranwachsens das Verhältnis von Körpergröße zu Körpergewicht ständig verändert. Daher wurden für Kinder und Jugendliche auf Grundlage der für Erwachsene geltenden BMI-Grenzwerte alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte (BMI-Perzentile und SDS_{LMS}) etabliert.^[18] Als übergewichtig bzw. adipös gelten Kinder und Jugendliche, wenn ihr BMI oberhalb der 90. Perzentile bzw. der 97. Perzentile des alters- und geschlechtsspezifischen Referenzkollektivs liegt.^[19-21]

Die Stoffwechselerkrankung Diabetes mellitus Typ II zeichnet sich durch eine chronische Hyperglykämie aus, welche zu unterschiedlichen Ausprägungsgraden durch erhöhte

Insulinresistenz, sekretorischen Defekten der β -Zellen des Pankreas und deren fortschreitende Apoptose verursacht wird.^[22] Als prädiabetische Konditionen gelten sowohl eine isolierte Erhöhung des Nüchternplasmaglucoosespiegels (impaired fasting glucose, IFG) auf Werte zwischen 100 und 125 mg/dl als auch eine gestörte Glucosetoleranz (impaired glucose tolerance, IGT).^[23] Diese ist definiert als isolierte Erhöhung des postprandialen Glucosespiegels auf Werte zwischen 140 und 199 mg/dl nach 120 Minuten im Rahmen eines Oralen Glucosetoleranztests (OGTT). Bei wiederholt gemessenen Werten von über 125 mg/dl nüchtern bzw. über 199 mg/dl postprandial liegt schließlich ein Diabetes mellitus vor.

1.3. Pathologische Folgen von Adipositas

Vergleichbar mit der Funktion der Leber beim Glukosestoffwechsel hat das Fettgewebe - neben Leber und Skelettmuskulatur zu jeweils geringeren Anteilen - im Lipidmetabolismus eine wichtige physiologische Pufferfunktion. Ein postprandialer Anstieg der Glukose und einiger Aminosäuren im Blut führt beim Gesunden zu einer Ausschüttung des in den β -Zellen des Pankreas gebildeten Proteohormons Insulin. Durch die Bindung des im Blut zirkulierenden Insulins an Insulinrezeptoren wird zum einen die Aufnahme der Glukose in das Skelettmuskelgewebe und das Fettgewebe gefördert. Zum anderen wird durch den Insulinanstieg die Hormon-sensitive Lipase im Fettgewebe durch Phosphorylierung inhibiert und somit die Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe reduziert. Auf diese Weise wird ein zu starker Anstieg der Blutkonzentrationen von Fettsäuren nach der Nahrungsaufnahme verhindert.^[24]

Beim Übergewichtigen sind diese insulinabhängigen Mechanismen im Fettgewebe gestört.^[24] Die Wirkung des Insulins, die Freisetzung freier Fettsäuren aus dem Fettgewebe zu supprimieren, ist vermindert. Auch die Aktivierung der Lipoproteinlipase im Fettgewebe ist beim Übergewichtigen beeinträchtigt. Des Weiteren ist die Aufnahme von freien Fettsäuren ins Fettgewebe im Vergleich zum Gesunden vermindert.^[24]

Aus dieser Deregulierung des Lipidmetabolismus bei Übergewicht und Adipositas resultiert ein im Vergleich zum Gesunden verändertes Lipidprofil. Zum einen werden aus dem Fettgewebe verstärkt freie Fettsäuren freigesetzt, welche von anderen Geweben, wie der Leber, aufgenommen werden können. Zum anderen werden in der Leber bei Energieüberschuss vermehrt endogen produzierte Lipide in Form von Very Low Density Lipoproteins (VLDL) in den Blutkreislauf abgegeben, welche zu Intermediate Density Lipoproteins (IDL) abgebaut werden. Die IDL werden weiter zu Low Density Lipoproteins (LDL) umgewandelt.^[25, 26] Das Lipidprofil bei Übergewicht und Adipositas ist somit durch eine Erhöhung der Blutserumkonzentrationen von

Triacylglyceriden, freien Fettsäuren, Very Low Density Lipoproteins (VLDL) und Low Density Lipoprotein (LDL) bei gleichzeitiger Abnahme von High Density Lipoprotein (HDL) charakterisiert - ähnlich der diabetischen Dyslipidämie.^[27, 28] Darüber hinaus wurde eine Zunahme proinflammatorischer und proatherogener Lysophosphatidylcholine und eine Abnahme der antioxidativ-wirkenden Etherophospholipide festgestellt.^[29, 30]

Das chronische Überangebot an Triacylglyceriden und freien Fettsäuren führt zu einer pathologischen Hypertrophie der Adipozyten und einer verminderten Produktion des Fettgewebshormons Adiponektin. Ein niedriger Adiponektinspiegel wird mit einer herabgesetzten Insulinwirkung in Verbindung gebracht. Außerdem kommt es zu einer verstärkten Infiltration des Fettgewebes durch Makrophagen. Diese reagieren mit der Sekretion einer Reihe von proinflammatorischen Zytokinen, welche - neben ihrer lokalen Wirkung - in der Leber und der Skelettmuskulatur zu einer Insulinresistenz führen können.^[31-33]

Die Aufnahmekapazität der einzelnen Adipozyten und die Erweiterbarkeit des Fettgewebes insgesamt sind durch genetische und Umweltfaktoren individuell begrenzt. Bei einer dauerhaften derartigen Veränderung des Lipidprofils werden Lipide in zunehmendem Maße auch in andere Gewebe aufgenommen und dort gespeichert. In den betroffenen Zellen führt dies zu massiven zellulären Funktionsstörungen bis hin zum Zelltod.^[31]

Diese Beobachtungen haben zum Konzept der Lipotoxizität geführt.^[34]

Lipotoxizität bezeichnet die vielfältigen pathologischen Veränderungen in Geweben und Organen, die durch eine erhöhte Lipidkonzentration im Blut und die Akkumulation von Lipiden außerhalb des Fettgewebes verursacht werden. Betroffen sind vor allem die Leber, die Skelettmuskulatur, das Herz, die Nieren und das Pankreas. Das Konzept der Lipotoxizität spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Folgeerkrankungen von Übergewicht und Adipositas, allen voran der kardiovaskulären Erkrankungen, der Insulinresistenz und des Diabetes mellitus Typ II.^[35-40]

Die erhöhte Verfügbarkeit von nichtveresterten Fettsäuren (NEFAs) im Gewebe spielt aufgrund ihres Einflusses auf die Insulinsignaltransduktion in der Skelettmuskulatur eine entscheidende Rolle in der Entwicklung der Insulinresistenz. Durch die intrazelluläre Akkumulation von Lipiden können in den Skelettmuskelzellen die Proteinkinase C θ (PKC θ), die Inhibitor κ B-Kinase (IKK) und die c-Jun N-terminale Kinase (JNK) aktiviert werden.^[41, 42] PKC θ , IKK und JNK interagieren mit dem Insulin-Rezeptor-Substrat (IRS), dem zentralen Element der Insulinantwort menschlicher Zellen.^[43] Durch die Phosphorylierung der IRS-1-assoziierten Phosphatidylinositol 3-Kinase (IRS-1-assoziierte PI 3-Kinase) nimmt die Translokation des für die insulinabhängige Glukoseaufnahme notwendigen GLUT 4-Transporters in die Plasmamembran ab.^[44] Auf den steigenden Glukosespiegel reagieren die β -Zellen mit einer vermehrten Insulinsekretion, sodass die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur vorübergehend bewältigt werden kann.

Allerdings führt die resultierende Hyperinsulinämie wiederum zu einer verstärkten Synthese von VLDL und Triacylglyceriden - der Teufelskreis schließt sich.^[45] Auf Dauer führt eine fortschreitende Insulinresistenz zu einem zunehmenden Versagen der β -Zellen, sodass sowohl die Insulinsynthese als auch die Insulinsekretion beeinträchtigt werden.^[46]

In den β -Zellen des Pankreas verursacht die erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren und deren verstärkte intrazelluläre Speicherung vielfältige Veränderungen im Zellmetabolismus, die sich sowohl auf die Insulinsekretion und die Glukosesensibilität auswirken, wie auch auf ihre Zellintegrität insgesamt. Auf eine akute Belastung durch freie Fettsäuren reagiert die β -Zelle temporär mit einer erhöhten basalen Insulinsekretion durch Leerung ihrer Insulinspeicher.^[47] Außerdem ist die Glukosesensibilität der β -Zelle vorübergehend reduziert. Bei einer chronischen Exposition der β -Zellen durch hohe Konzentrationen an freien Fettsäuren schreitet die Desensibilisierung weiter fort und die Glukose-stimulierte Insulinsekretion nimmt ab.^[48] Die Toxizität der freien Fettsäuren für die β -Zelle entfaltet sich nach der Aufnahme in die Zelle bei der Veresterung zu Acyl-CoA zur nachfolgenden β -Oxidation bzw. Speicherung.^[48] Sie hängt von der Kettenlänge und dem Sättigungsgrad der Fettsäure ab. Je länger und gesättigter, desto schädlicher ist die Fettsäure. Die in pflanzlichen und tierischen Fetten und Ölen als Glycerinester am häufigsten vorkommenden gesättigten Fettsäuren Palmitinsäure und Ölsäure gelten aufgrund ihrer Länge und ihres Sättigungsgrads als die schädlichsten für die β -Zelle. Obwohl der genaue Prozess bisher unklar ist, konnten eine Reihe von Signalmolekülen identifiziert werden, die zur Apoptose der β -Zelle führen. Darunter sind Stickstoffmonoxid (NO), die Bildung des Sphingolipids Ceramid, die Aktivierung der Proteinkinase δ (PKC δ) und der Caspase 3.^[48] Auch das Endoplasmatische Retikulum (ER) und die Mitochondrien scheinen bei der Induktion des Zelltods eine Rolle zu spielen. Die chronische Belastung der β -Zellen durch freie Fettsäuren führt somit zu einer Glukosedesensibilisierung, einer verminderten Insulinsekretion und schließlich zur Apoptose.^[48]

Aufgrund dieser Beobachtungen geht man heute - anstelle einer ausschließlich „glukozentrischen“ Genese der Insulinresistenz - von einer maßgeblichen Rolle der Lipide in der Pathogenese der Insulinresistenz aus.^[49]

Zusammenfassend stellen eine gestörte Insulinsekretion, die zunehmende Apoptose der β -Zellen und die herabgesetzte Insulinwirkung bzw. Insulinresistenz die drei grundlegenden pathophysiologischen Störungen des Diabetes mellitus Typ II dar.^[22] Die beschriebenen Veränderungen des Lipidmetabolismus bei Übergewicht und Adipositas und die damit verbundene Lipotoxizität spielen folglich eine entscheidende Rolle in der Pathogenese prädiabetischer Konditionen und des Diabetes mellitus Typ II.

Inwiefern die beschriebenen Veränderungen des Lipidprofils bei Übergewicht und Adipositas, sowie die sich daraus ergebenden lipotoxischen Folgen durch eine Gewichtsreduktion reversibel sind, ist bislang unzureichend geklärt. Die Frage, ob durch eine Gewichtsreduktion eine weitgehende Normalisierung des Lipidprofils erreicht werden kann, ist daher unter anderem Gegenstand der vorliegenden Studie.

1.4. Fragestellung

Angesichts der besonderen epidemiologischen Bedeutung von Übergewicht und Adipositas in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen spielt eine mögliche Reversibilität für die Früh- und Sekundärprävention der gravierenden gesundheitlichen Folgeschäden eine entscheidende Rolle. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die Entwicklungsbedingungen während der sensitiven frühkindlichen Phase bleibenden Einfluss auf Körperfunktionen und Krankheitsrisiken im späteren Leben nehmen. Dieses Phänomen wurde vor mehr als 30 Jahren unter dem Begriff „Metabolic Programming“ beschrieben und wurde seither vielfach in Studien bestätigt.^[50, 51]

Daher liegt das besondere Interesse dieser Studie in der Darstellung der Veränderungen bei Kindern und Jugendlichen. Zunächst sollen die Nüchternserumlipidprofile von adipösen und normalgewichtigen Probanden verglichen werden. Des Weiteren sollen die Stoffwechseländerungen bei adipösen Probanden vor und nach einer Gewichtsreduktion im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden dargestellt werden.

Hier bietet ein Teilgebiet der Systembiologie, Metabolomics, einen vielversprechenden Ansatz. Metabolomics ermöglicht die parallele Untersuchung einer Vielzahl der Metabolite eines Organismus, zusammengefasst als das Metabolom. Die Stoffwechselparameter können nicht nur isoliert statisch bestimmt werden, sondern auch in ihrer Dynamik und Interaktion betrachtet werden. Dank der Weiterentwicklung der Massenspektrometrie (MS) steht heute eine potente und sensitive Methode zur Verfügung, insbesondere gekoppelt an Flüssigkeitschromatographie (LC-MS/MS), die die gleichzeitige qualitative und quantitative Untersuchung verschiedener Stoffwechselintermediate, wie Lipide, Aminosäuren und Kohlenhydrate, ermöglicht.

Auf diese Weise konnten in der Literatur mithilfe massenspektrometrischer Untersuchungen veränderte Spiegel an Palmitinsäure und Linolsäure im Nüchternserum diabetischer Patienten nachgewiesen werden.^[52] Außerdem konnten Unterschiede der Stoffwechselantworten zwischen Prädiabetikern und gesunden Probanden im Rahmen eines oralen

Glukosetoleranztests aufgezeigt und bei Typ-1-Diabetikern signifikante Auffälligkeiten im Metabolom bereits vor Serokonversion festgestellt werden.^[53, 54]

Die hier vorliegende Studie soll mittels Massenspektrometrie-basierter Untersuchung neben dem Nüchternserumlipidprofil auch die veränderte Stoffwechselantwort auf eine standardisierte Glukosebelastung in Form eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) bei adipösen Probanden als Risikogruppe zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II darstellen. Im Rahmen dieser Studie erfolgt eine exakte parallele Quantifizierung und Untersuchung des Zeitverlaufs von freien Fettsäuren (NEFAs) und Aminosäuren, Glukose, Acylcarnitinen und Phospholipiden mittels massenspektrometrischer Untersuchungen zur Erfassung der funktionellen Dynamik der Stoffwechselreaktion auf eine Nahrungsaufnahme.

Auf Grundlage dieser erhobenen Daten und ihrer dynamischen Veränderungen sollen Marker bzw. Marker-Panels etabliert werden zur frühzeitigen Diskriminierung von Hochrisikopatienten. Des Weiteren sollen die Ernährungsgewohnheiten der Probanden untersucht und etablierte anthropometrische Indizes erhoben werden. Die Auswertung dieser Parameter ist nicht Teil der hier vorliegenden Arbeit.

2. Zielsetzung

Primäres Ziel der Studie ist die Darstellung der veränderten Stoffwechselantwort von adipösen Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden im Rahmen einer standardisierten Glukosebelastung (Oraler Glukosetoleranztest).

Darüber hinaus sind folgende Punkte Gegenstand der Untersuchung:

Studienarm A - München

- Die Untersuchung des Einflusses weiterer Nahrungsbestandteile auf die Glukosetoleranz im Rahmen der Zufuhr einer standardisierten Nahrungsaufnahme (Fresubin-Test).
- Die Prüfung der Korrelation zu anthropometrischen Indices als Risikofaktor für metabolische Erkrankungen.
- Die Etablierung von Markern bzw. Marker-Panels zur frühzeitigen Erkennung und Intervention von Stoffwechselstörungen.

Studienarm B - Gaißach

- Die Untersuchung der Normalisierung der Stoffwechselantwort auf einen oralen Glukosetoleranztest im Rahmen eines stationären Interventionsprogramms zur Gewichtsabnahme (Vorher-Nachher-Vergleich).
- Die Prüfung der Korrelation zu anthropometrischen Indices als Risikofaktor für metabolische Erkrankungen.

3. Studiendesign, Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die vorgelegte Studie wurde an zwei Studienzentren durchgeführt. Im Zeitraum von Juni 2011 bis November 2011 wurden insgesamt 50 Probanden in die Studie aufgenommen.

Am Studienzentrum A wurden 27 Probanden aufgenommen und dem Studienarm A zugewiesen.

Am Studienzentrum B wurden insgesamt 23 Probanden aufgenommen, die sich dort im rehabilitativen, stationären Aufenthalt befanden. Sie wurden dem Studienarm B zugeordnet.

Studienzentrum A	Studienzentrum B
Dr. von Haunersches Kinderspital Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München	Fachklinik Gaißach Zentrum für chronische Erkrankungen Gaißach
Zuordnung der 27 Probanden zum Studienarm A	Zuordnung der 23 Probanden zum Studienarm B

Tabelle 3.1: Beschreibung der Studienstandorte und Zuordnung der Probanden zum jeweiligen Studienarm

Für die Studienarme A und B galten die in Tabelle 3.2 genannten Einschlusskriterien.

Einschlusskriterien für Studienarm A	Einschlusskriterien für Studienarm B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 18 und 25 Jahren ▪ Body-Mass-Index (BMI) zwischen 20-25 kg/m² ▪ keine bestehende Schwangerschaft ▪ keine bekannten Erkrankungen ▪ keine Medikamenteneinnahme 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter zwischen 12 und 25 Jahren ▪ Stationärer Aufenthalt in der Fachklinik Gaißach im Rahmen des ganzheitlichen Interventionsprogramms zur Gewichtsreduktion ▪ keine bestehende Schwangerschaft ▪ keine bekannten Erkrankungen ▪ keine Medikamenteneinnahme

Tabelle 3.2: Einschlusskriterien für die Studienarme A und B

Die Ausschlusskriterien für beide Studienarme sind in Tabelle 3.3 aufgelistet.

Ausschlusskriterien für Studienarm A und B
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des blutbildenden Systems ▪ Erkrankungen des Herzens ▪ Erkrankungen der Lunge und der Atemwege ▪ Erkrankungen der Leber und Bauchspeicheldrüse ▪ Erkrankungen des Elektrolythaushaltes ▪ Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege ▪ Erkrankungen des Muskuloskeletalsystems ▪ Stoffwechselerkrankungen und endokrinologischen Erkrankungen ▪ akute (in den letzten vier Wochen) oder chronische Infektionserkrankungen ▪ jegliche Malignomerkrankung in der Anamnese ▪ psychische Erkrankung (sofern medikamentöse Behandlung erforderlich) ▪ chirurgische Eingriffe (in den letzten vier Wochen) ▪ stark reduzierter Allgemein- bzw. Ernährungszustand ▪ stattgefundene heterogene Transplantation ▪ sonstige nicht gelistete Erkrankungen, die nach Auffassung des Untersuchers eine Teilnahme ausschließen

Tabelle 3.3: Ausschlusskriterien für die Studienarme A und B

3.1.1 Studienarm A

Die freiwilligen Probanden des Studienarmes A wurden mithilfe von Aushängen gesucht. Interessenten erhielten einen Probandenbrief mit kurzer Zusammenfassung der Studie, eine ausführliche Probandeninformation mit Probandeneinwilligung, sowie einen Fragebogen zu Ausschlusskriterien.

Für die Probanden des Studienarms A waren drei Termine vorgesehen (Tabelle 3.4). Zwischen dem ersten und zweiten Termin lagen mindestens sechs Wochen. Der dritte Termin konnte unabhängig davon frühestens drei Tage nach dem ersten Termin bzw. spätestens drei Tage vor dem zweiten Termin stattfinden.

Studienarm A
27 Probanden am Studienzentrum A
1. Termin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufklärung über die Studie ▪ Fragebogen zu den Ausschlusskriterien ▪ Probandeneinwilligung ▪ Zuordnung eines Pseudonyms ▪ Oraler Glukosetoleranztest ▪ Ernährungsfragebogen ▪ Erhebung der anthropometrischen Parameter
2. Termin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oraler Glukosetoleranztest ▪ Erhebung der anthropometrischen Parameter
3. Termin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fresubin-Test

Tabelle 3.4: Studienablauf im Studienarm A

Am ersten Termin wurden die Probanden im Studienarm A umfassend über die Studie aufgeklärt. Die Ausschlusskriterien wurden mithilfe des Fragebogens zu den Ausschlusskriterien abgefragt. Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde eingeholt und jedem Probanden ein sechsstelliges Pseudonym bestehend aus Buchstaben und Zahlen zugeordnet. Der erste Orale Glukosetoleranztest wurde durchgeführt. Zwischen den einzelnen Blutentnahmen wurde der Ernährungsfragebogen ausgefüllt und die anthropometrischen Parameter erhoben.

Am zweiten Termin wurde der zweite Orale Glukosetoleranztest durchgeführt. Die anthropometrischen Parameter wurden erneut erhoben.

Am dritten Termin fand der Fresubin-Test statt.

3.1.2 Studienarm B

Die Probanden im Studienarm B wurden zu Beginn ihres stationären, rehabilitativen Aufenthalts im Rahmen eines ganzheitlichen Interventionsprogramms zur Gewichtsreduktion in der Fachklinik Gaißach auf die Studie aufmerksam gemacht. Es handelt sich hierbei um ein Programm der Deutschen Rentenversicherung, der Gesetzlichen und Privaten Krankenkassen, in welches Patienten im Alter von 12 bis 25 Jahren und einem Körpergewicht oberhalb der 97. Perzentile ihrer Altersgruppe aufgenommen werden. Während des Aufenthalts nehmen die Patienten an einem ganzheitlichen regelhaften Programm mit dem Ziel der Gewichtsreduktion teil. Die Programmdauer beträgt vier oder sechs Wochen.

Für die Probanden im Studienarm B waren drei Termine vorgesehen (Tabelle 3.5).

Studienarm B
23 Probanden am Studienzentrum B
1. Termin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Aufklärung über die Studie ▪ Fragebogen zu den Ausschlusskriterien ▪ Probandeneinwilligung ▪ Zuweisung eines Pseudonyms ▪ Ernährungsfragebogen ▪ Erhebung der anthropometrischen Parameter
2. Termin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oraler Glukosetoleranztest
3. Termin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oraler Glukosetoleranztest ▪ Erhebung der anthropometrischen Parameter

Tabelle 3.5: Studienablauf im Studienarm B

Am Tag der Aufnahme in das Programm in Gaißach fand die Aufklärung der Interessenten, bei Minderjährigen auch der Erziehungsberechtigten, statt (Probandeninformation für Minderjährige bzw. für Erziehungsberechtigte). Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden mithilfe eines Fragebogens zu den Ausschlusskriterien abgefragt. Nach der schriftlichen Einwilligung der Probanden und gegebenenfalls der Erziehungsberechtigten wurde dem Probanden ein sechsstelliges Pseudonym aus Buchstaben und Zahlen zugeordnet.

Der Ernährungsfragebogen wurde ausgefüllt. Die anthropometrischen Parameter wurden erhoben.

Am Folgetag, dem zweiten Termin, wurde ein Oraler Glukosetoleranztest durchgeführt.

Der dritte Termin fand am Ende des Aufenthaltes in Gaißach statt, d.h. bei 14 Probanden nach vier Wochen und bei neun Probanden nach sechs Wochen. Der zweite Orale Glukosetoleranztest wurde durchgeführt und die anthropometrischen Parameter erneut erhoben.

3.2 Material

3.2.1 Material für den Glukosetoleranztest

Verwendet wurde als Testlösung 300 ml „AccuCheck Dextro® O.G.-T.“ der Firma Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, gemäß den Empfehlungen der Firma Roche Diagnostics. Zur Aufnahme des kapillären Blutes wurden EDTA-Microvetten CB 300 der Firma Sarstedt verwendet. Zum Einfrieren wurde das Plasma aus den Microvetten in CryoTube Vials der Firma Nunc überführt.

3.2.2 Material für die standardisierte Mahlzeit

Verwendet wurde als Testlösung „Fresubin Original Drink“ der Firma Fresenius Kabi, gemäß den Empfehlungen der Firma Fresenius Kabi. Zur Aufnahme des kapillären Blutes wurden EDTA-Microvetten CB 300 der Firma Sarstedt verwendet. Zum Einfrieren wurde das Plasma aus den Microvetten in CryoTube Vials der Firma Nunc überführt.

3.3 Methoden

3.3.1 Ernährungsfragebogen

Der verwendete Ernährungsfragebogen wurde aus der Deutschen-Erwachsenen-Gesundheitsstudie des Robert-Koch Instituts übernommen. Der Selbstausfüll-Fragebogen erfasst die Verzehrhäufigkeit und die Portionsmengen von ausgewählten Lebensmittelgruppen.

Die Ernährungsfragebögen wurden eingescannt und mithilfe des Programms ABBYY Flexi Capture ausgelesen. Die erfassten Daten wurden in eine Excel-Datei übertragen.

Die Auswertung des Ernährungsfragebogens ist nicht Teil der vorgelegten Dissertation.

3.3.2 Anthropometrische Messung

In Tabelle sind die anthropometrischen Messungen, die an den Probanden durchgeführt wurden, aufgeführt und beschrieben.

Die aus den gemessenen Größen errechneten Parameter sind in Tabelle 3.6 aufgelistet.

Anthropometrische Messungen	Beschreibung
Körpergröße in Metern	
Gewicht in Kilogramm	gemessen am Morgen
Biliakale Breite	Breite vom höchsten Punkt des rechten Beckenkamms zum höchsten Punkt des linken Beckenkamms, gemessen am stehenden Probanden von hinten
Intertochantäre Breite	Abstand zwischen den am weitesten auseinanderliegenden Punkten beider Trochanteren (Trochanter major rechts und links), gemessen am stehenden Probanden von hinten
Hüftumfang	
Bauchumfang maximal	
Bauchumfang minimal	
Bauchumfang nach Mukkudem-Petersen	gemessen in der Mitte zwischen Beckenkamm und Rippenbogen parallel zum Boden
Abdomineller sagittaler Diameter	auf dem Rücken liegender Patient, Knie 45° angewinkelt und Füße auf der Liege aufliegend am Ende einer normalen Expiration
Oberschenkelumfang rechts/links	
Oberarmumfang rechts/links	
Händigkeit	

Tabelle 3.6: Auflistung und Beschreibung der erhobenen Anthropometrischen Parameter

Anthropometrische Parameter	Beschreibung
Body-Mass-Index (BMI)	Verhältnis von Gewicht zum Quadrat der Körpergröße
BMI-Perzentile und SDS _{LMS}	alters- und geschlechtsabhängiger BMI (berechnet gemäß den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter ^[18, 55])
Waist-to-Hip Ratio (WHR)	Verhältnis von Bauch- zu Hüftumfang
Waist-to-Height Ratio (WtHR)	Verhältnis von Bauchumfang zur Körpergröße
Körperoberfläche nach Mosteller	$\sqrt{\frac{\text{Körpergröße in cm} \times \text{Körpergewicht in kg}}{3600}}$

Tabelle 3.7: Auflistung und Beschreibung der aus den anthropometrischen Messungen errechneten anthropometrischen Parameter

Die erfassten Daten wurden in eine Excel-Datei übertragen.

3.3.3 Oraler Glukosetoleranztest

Die Probanden wurden gebeten in den drei Tagen vor der Durchführung des Oral Glukosetoleranztests mindestens 150 g Kohlenhydrate in Form von Backwaren, Nudeln, Kartoffeln oder Reis über den Tag verteilt zu sich zu nehmen. Ab 22:00 Uhr des Vorabends sollten die Probanden lediglich noch Wasser trinken um eine Nüchternphase von mindestens 10 Stunden zu gewährleisten. Am Morgen der Testdurchführung wurden die Probanden gebeten sich gegen 8:00 Uhr im jeweiligen Studienzentrum vorzustellen.

Im Nüchternzustand wurde die erste Blutentnahme durchgeführt. Dies geschah wie bei den beiden folgenden Blutentnahmen kapillär an der desinfizierten Fingerbeere mittels eines Lanzettengeräts. Die Blutropfen wurden mit der EDTA-Microvette aufgenommen und die etikettierte Microvette anschließend auf Eis gelagert. Nach fünf Minuten wurde die Glukoselösung (Tabelle 3.8) getrunken. Die zweite Blutentnahme fand in einem Zeitraum von 30 bis 60 Minuten nach dem Trinken der Lösung statt. Die dritte Blutentnahme fand am Ende des Glukosetests nach 120 Minuten statt. Weiterhin erfolgte bei jeder Blutentnahme die Trocknung eines Blutropfens auf Filterpapier ähnlich dem Neugeborenenenscreening (Blood spot).

Ablauf des Oral Glukosetoleranztests	
Zeitpunkt	
- 5 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erste kapilläre Blutentnahme zur metabolischen Untersuchung ▪ Erster Blood spot
+/- 0 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trinken der Glukoselösung
+ 30 bis 60 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zweite kapilläre Blutentnahme zur metabolischen Untersuchung ▪ Zweiter Blood spot
+ 120 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dritte kapilläre Blutentnahme zur metabolischen Untersuchung ▪ Dritter Blood spot

Tabelle 3.8: Ablauf des Oral Glukosetoleranztests

Die Microvetten wurden für 10 Minuten bei 3000 rpm, am Studienzentrum A bei 4°C, am Studienzentrum B bei Raumtemperatur, zentrifugiert. Das Plasma wurde in CryoTube Vials überführt und anschließend bei – 20°C eingefroren. Die Blood spots wurden nach einer Trocknungszeit von 120 Minuten bei – 20°C eingefroren.

3.3.4 Fresubin-Test

Mit den Probanden des Studienarms A wurde zusätzlich zu den beiden Oralen Glukosetoleranztests ein „Fresubin-Test“ durchgeführt. Im Rahmen des „Fresubin-Tests“ wurde der Patient gebeten eine komplexe, standardisierte Mahlzeit in Form eines Getränks (Tabelle 3.9) zu sich zu nehmen. Die Blutentnahmen und Blood spots wurden analog zum Oralen Glukosetoleranztest gemäß Tabelle durchgeführt. Analog zum ersten und zweiten Termin sollte eine Nüchternphase von mindestens 10 Stunden eingehalten werden; das Trinken von Wasser war erlaubt. Die gewonnenen Proben wurden wie bei den Oralen Glukosetoleranztests auf Eis gelagert, anschließend bei 3000 rpm und 4° Celsius für 10 Minuten zentrifugiert, in CryoTube Vials überführt, etikettiert und bei -20° C eingefroren. Nach einer Trocknungsphase von 120 Minuten wurden auch die Bloodspots bei -20° Celsius eingefroren.

Ablauf des Fresubin-Tests	
Zeitpunkt	
- 5 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Erste kapilläre Blutentnahme zur metabolomischen Untersuchung ▪ Erster Blood-spot
+/- 0 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trinken des Fresubin-Drinks
+ 30 bis 60 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zweite kapilläre Blutentnahme zur metabolomischen Untersuchung ▪ Zweiter Blood-spot
+ 120 Minuten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dritte kapilläre Blutentnahme zur metabolomischen Untersuchung ▪ Dritter Blood-spot

Tabelle 3.9: Ablauf des Fresubin-Tests

Die Auswertung des Fresubin-Tests ist nicht Teil der vorgelegten Dissertation.

3.3.5 Metabolomische Untersuchung der Blutproben

Die metabolomische Untersuchung erfolgte durch Mitarbeiter im Labor für Stoffwechsel und Ernährungsmedizin im Dr. von Haunerschen Kinderspital. Aus den gewonnenen EDTA-Proben wurden die in Tabelle 3.10 genannten Molekülspezies mittels etablierter massenspektrometrischer Analysen (LC-MS/MS) bestimmt.^[56, 57]

Metabolomische Untersuchung
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminosäuren ▪ Freie Fettsäuren

Tabelle 3.10: Übersicht über die bestimmten Molekülspezies

Aufgrund der begrenzten Menge an Serum in einigen Proben wurde eine Reihenfolge der zu bestimmenden Substanzen festgelegt. Höchste Priorität hatten die freien Fettsäuren und die Aminosäuren. Zunächst wurden in allen Proben die freien Fettsäuren und anschließend die Aminosäuren bestimmt.

Freie Fettsäuren (fatty acids, FAs)		
gesättigte FAs	einfach ungesättigte FAs	mehrfach ungesättigte FAs
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12:0 ▪ 14:0 ▪ 15:0 ▪ 16:0 ▪ 17:0 ▪ 18:0 ▪ 19:0 ▪ 20:0 ▪ 22:0 ▪ 24:0 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 12:1 ▪ 14:1 ▪ 16:1 ▪ 17:1 ▪ 18:1 ▪ 19:1 ▪ 20:1 ▪ 22:1 ▪ 24:1 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 18:2 ▪ 18:3 ▪ 18:4 ▪ 20:2 ▪ 20:3 ▪ 20:4 ▪ 20:5 ▪ 22:4 ▪ 22:5 ▪ 22:6

Tabelle 3.11: Freie Fettsäuren, die bei der metabolomischen Analyse bestimmt wurden (Anzahl C-Atome: Doppelbindungen)

Aminosäuren	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alanin (Ala) ▪ Arginin (Arg) ▪ Asparagin (Asn) ▪ Asparaginsäure (Asp) ▪ Cystein (Cys) ▪ Glutamin (Gln) ▪ Glutaminsäure (Glu) ▪ Glycin (Gly) ▪ Histidin (His) ▪ Isoleucin (Ile) ▪ Leucin (Leu) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lysin (Lys) ▪ Methionin (Met) ▪ Ornithin (Orn) ▪ Phenylalanin (Phe) ▪ Prolin (Pro) ▪ Serin (Ser) ▪ Threonin (Thr) ▪ Tryptophan (Trp) ▪ Tyrosin (Tyr) ▪ Valin (Val)

Tabelle 3.12: Aminosäuren, die bei der metabolomischen Analyse bestimmt wurden

Mangels verbleibenden Probenmaterials konnten für einzelne Proben die Konzentrationen der freien Fettsäuren und/oder Aminosäuren nicht bestimmt werden. Insbesondere durch die vorher festgelegte Reihenfolge zur Laborauswertung („Freie Fettsäuren vor Aminosäuren“) konnten nach Bestimmung der freien Fettsäuren mangels verbleibenden Probenmaterials nicht für alle Probanden die Aminosäurekonzentrationen bestimmt werden.

3.3.6 Blood spots

Die im Rahmen der Studie erhobenen Blood spots dienen zur Etablierung und Weiterentwicklung von Labormethoden. Ihre labortechnische Aufarbeitung und Auswertung, sowie die Analyse der Ergebnisse sind für eine Methodenarbeit vorgesehen. Diese ist nicht Teil der vorgelegten Dissertation.

3.3.7 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS Version 21 für Microsoft Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Überprüfung auf Normalverteilung

Die deskriptiven Daten wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung bzw. Median und Interquartilsabstand (IQR) dargestellt. Alle Metabolite wurden mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und des Shapiro-Wilk-Tests, sowie visuell mithilfe von Histogrammen, Q-Q-Plots und Boxplots auf Normalverteilung hin untersucht. Diese Untersuchungen zeigten, dass nicht für alle Parameter eine Normalverteilung vorliegt.

Beispielhaft sind je ein Histogramm und ein Q-Q-Plot einer normalverteilten und einer nicht-normalverteilten Stichprobe abgebildet (Abbildungen 3.1 und 3.2).

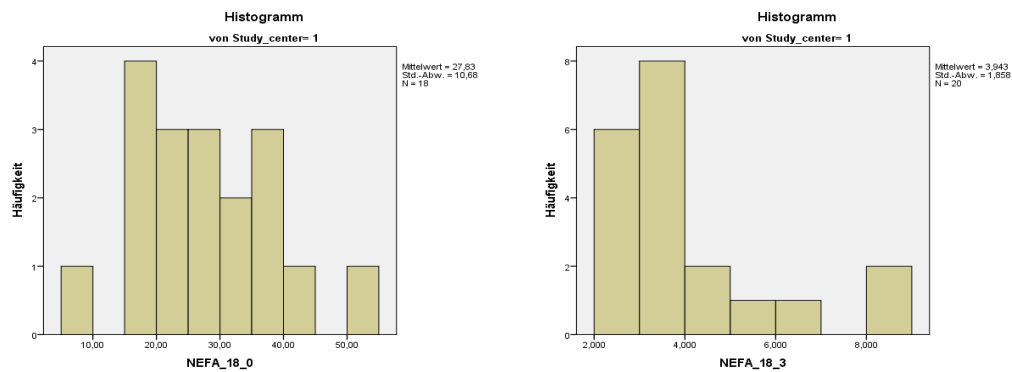


Abbildung 3.1: Beispiele eines Histogramms einer normalverteilten (links) und einer nicht-normalverteilten (rechts) Stichprobe. Abgebildet sind die Histogramme der München-Gruppe, links der Stearinsäure (18:0) zum zweiten Termin und rechts der Linolensäure (18:3) zum ersten Termin.

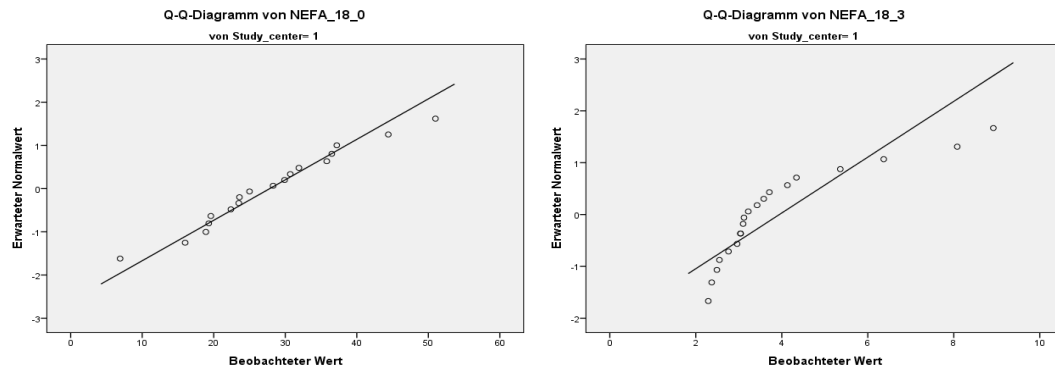


Abbildung 3.2: Beispiele eines Q-Q-Plots einer normalverteilten (links) und einer nicht-normalverteilten (rechts) Stichprobe. Abgebildet sind die Q-Q-Plots der München-Gruppe, links der Stearinsäure (18:0) zum zweiten Termin und rechts der Linolensäure (18:3) zum ersten Termin.

Signifikanzprüfung

Da nicht für alle Parameter eine Normalverteilung vorliegt, wurden zur statistischen Auswertung der Daten nicht-parametrische Methoden verwendet.

Der Vergleich der beiden Gruppen München vs. Gaißach zu den jeweiligen Zeitpunkten erfolgte mit einem Mann-Whitney-U-Test. Zum Vorher-Nachher-Vergleich (Termin 1 zu Termin 2) wurde ein Mann-Whitney-U-Test für verbundene Stichproben durchgeführt.

Der Verlauf der Stoffwechselantwort wurde mithilfe von linearen, exponentiellen und polynomischen Modellen dargestellt.

4. Ergebnisse

4.1 Probandencharakteristika

4.1.1 Probandencharakteristika zum ersten Termin

Insgesamt wurden 50 Probanden in die Studie aufgenommen, davon 27 in den Studienarm A (München-Gruppe) und 23 in den Studienarm B (Gaißach-Gruppe). Die Analyse der Probandencharakteristika ergab einen höheren Frauenanteil in der München-Gruppe, da sich auf die Aushänge mehr Frauen als Männer meldeten. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant (mit $p < 0,05$) in Alter, Körpergewicht, BMI, BMI-Perzentile, SDS_{LMS} , Bauchumfang, Hüftumfang und Waist-to-Hip Ratio (Tabelle 4.1).

	Studienarm A - München	Studienarm B - Gaißach
Probanden insgesamt	27	23
Männer	10 (37,0%)	13 (56,5%)
Frauen	17 (63,0%)	10 (43,5%)
Alter (Jahre)*	$24,0 \pm 1,28$	$15,2 \pm 1,46$
Größe (cm)	$175,7 \pm 9,93$	$170,4 \pm 8,71$
Körpergewicht (kg)*	$67,9 \pm 7,19$	$109,8 \pm 25,6$
BMI (kg/m^2)*	$22,0 \pm 2,34$	$37,5 \pm 6,26$
BMI-Perzentile*	$36,3 \pm 18,0$	$99,1 \pm 2,23$
SDS_{LMS} *	$-0,39 \pm 0,54$	$2,89 \pm 0,60$
Bauchumfang (cm)*	$80,2 \pm 10,2$	$122,7 \pm 15,0$
Hüftumfang (cm)*	$94,1 \pm 7,93$	$123,6 \pm 12,6$
Waist-to-Hip Ratio*	$0,85 \pm 0,07$	$0,99 \pm 0,06$

Tabelle 4.1.: Probandencharakteristika zum ersten Termin. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; Signifikante Unterschiede (mit $p < 0,05$; t-Test) zwischen Studienarm A und Studienarm B sind mit * markiert

4.1.2 Probandencharakteristika zum zweiten Termin

Von den 27 Probanden der München-Gruppe nahmen 23 am zweiten Termin teil. Vier Probanden erschienen nicht zum zweiten Termin und waren weder telefonisch noch per Brief erreichbar. Der Grund für die Nichtteilnahme konnte dadurch nicht ermittelt werden.

Von den 23 Probanden der Gaißach-Gruppe nahmen 18 am zweiten Termin teil. Vier Probanden beendeten das Programm zur Gewichtsreduktion vorzeitig und verließen das

Fachklinikum Gaißach. Die Gründe für den vorzeitigen Abbruch des Programms sind nicht bekannt. Ein Proband wurde aufgrund einer akuten Grippeerkrankung von der Teilnahme am zweiten Termin ausgeschlossen.

Aufgrund der Nichtteilnahme von insgesamt neun Probanden ergaben sich in beiden Gruppen Veränderungen in Bezug auf das Geschlechterverhältnis. In der München-Gruppe nahm der Frauenanteil leicht zu, während in der Gaißach-Gruppe der Männeranteil stark zunahm. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant (mit $p < 0,05$) in Geschlecht, Alter, Körpergewicht, BMI, BMI-Perzentile, SDS_{LMS} , Bauchumfang, Hüftumfang und Waist-to-Hip Ratio (Tabelle 4.2).

	Studienarm A - München	Studienarm B - Gaißach
Probanden insgesamt	23	18
Männer*	8 (34,8%)	12 (66,7%)
Frauen*	15 (65,2%)	6 (33,3%)
Alter (Jahre)*	$24,1 \pm 1,32$	$15,7 \pm 1,40$
Größe (cm)	$174,5 \pm 9,72$	$171,8 \pm 8,32$
Körpergewicht (kg)*	$66,9 \pm 7,08$	$103,7 \pm 23,3$
BMI (kg/m^2)*	$22,0 \pm 2,26$	$34,9 \pm 5,85$
BMI-Perzentile*	$36,8 \pm 18,2$	$98,3 \pm 3,98$
SDS_{LMS} *	$-0,38 \pm 0,54$	$2,62 \pm 0,68$
Bauchumfang (cm)*	$78,9 \pm 8,96$	$113,6 \pm 15,1$
Hüftumfang (cm)*	$93,4 \pm 8,28$	$119,8 \pm 12,4$
Waist to Hip Ratio*	$0,84 \pm 0,07$	$0,95 \pm 0,07$

Tabelle 4.2: Probandencharakteristika zum zweiten Termin. Angegeben sind Mittelwert \pm Standardabweichung; Signifikante Unterschiede (mit $p < 0,05$; t-Test) zwischen Studienarm A und Studienarm B sind mit * markiert

4.1.3 Probandencharakteristika im Vorher-Nachher-Vergleich

Die Probandencharakteristika der München-Gruppe zeigen keine signifikanten Veränderungen zwischen dem ersten und dem zweiten Termin.

In der Gaißach-Gruppe hingegen zeigen sich wie erwartet deutliche Veränderungen im Hinblick auf Körpergewicht und BMI. Betrachtet man lediglich die 18 Probanden der Gaißach-Gruppe, die das Programm zur Gewichtsreduktion erfolgreich abgeschlossen haben (d.h. ohne Berücksichtigung der fünf ausgeschlossenen Probanden), ergeben sich im Vorher-Nachher-

Vergleich signifikante Unterschiede in Gewicht und BMI (mit $p < 0,05$). Die mittlere Gewichtsabnahme beträgt 8,56 kg ($\pm 3,55$ kg). Die Abnahme des BMIs beträgt 2,96 kg/m² ($\pm 1,08$ kg/m²) bzw. des alters- und geschlechtsabhängigen BMIs (SDS_{LMS}) um -0,28 ($\pm 0,10$).

Die Probandencharakteristika im Vorher-Nachher-Vergleich sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Termin	1	2	1	2
Probanden insgesamt	23	23	18	18
Männer	8 (34,8%)	8 (34,8%)	12 (66,7%)	12 (66,7%)
Frauen	15 (65,2%)	15 (65,2%)	6 (33,3%)	6 (33,3%)
Alter (Jahre)	23,8 \pm 1,32	24,1 \pm 1,32	15,5 \pm 1,40	15,7 \pm 1,40
Größe (cm)	174,5 \pm 9,72	174,5 \pm 9,72	171,6 \pm 8,24	171,8 \pm 8,32
Körpergewicht (kg)	67,0 \pm 7,20	66,9 \pm 7,08	112,2 \pm 25,7*	103,7 \pm 23,3*
Gewichtsabnahme (kg)	-	-0,13 \pm 0,97	-	-8,56 \pm 3,55
BMI (kg/m ²)	22,1 \pm 2,51	22,0 \pm 2,26	37,8 \pm 6,49*	34,9 \pm 5,85*
Abnahme BMI (kg/m ²)	-	-0,06 \pm 0,36	-	-2,96 \pm 1,08
BMI-Perzentile	36,8 \pm 18,2	36,8 \pm 18,2	99,0 \pm 2,41	98,3 \pm 3,98
Abnahme BMI-Perzentile	-	0,00 \pm 0,00	-	-0,78 \pm 1,58
SDS _{LMS}	-0,38 \pm 0,54	-0,38 \pm 0,54	2,90 \pm 0,66	2,62 \pm 0,68
Abnahme SDS _{LMS}	-	0,00 \pm 0,00	-	-0,28 \pm 0,10
Bauchumfang (cm)	78,9 \pm 9,04	78,9 \pm 8,96	123,4 \pm 15,6	113,6 \pm 15,1
Hüftumfang (cm)	93,9 \pm 8,41	93,4 \pm 8,28	124,8 \pm 12,8	119,8 \pm 12,4
Waist to Hip Ratio	0,84 \pm 0,07	0,84 \pm 0,07	0,99 \pm 0,06	0,95 \pm 0,07

Tabelle 4.3: Probandencharakteristika im Vorher-Nachher-Vergleich. Angegeben sind die Mittelwerte \pm Standardabweichung ausschließlich derjenigen Probanden, die an beiden Terminen teilgenommen haben. Die Werte des Termins 2 wurden Tabelle 4.2 entnommen. Signifikante Unterschiede (mit $p < 0,05$; t-Test) zwischen Termin 1 und Termin 2 innerhalb einer Gruppe sind mit * markiert.

4.2 Freie Fettsäuren und Aminosäuren

4.2.1 München vs. Gaißach

Die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren und der Aminosäuren im Vergleich „München vs. Gaißach“ sind in Tabelle 4.4 für den ersten Termin und Tabelle 4.5 für den zweiten Termin zusammengefasst.

	Termin 1					
	-5		45		120	
	München	Gaißach	München	Gaißach	München	Gaißach
NEFA 12:0	3,30 (1,60)	3,18 (1,80)	1,19 (0,71)	1,01 (0,77)	1,21 (0,68)	0,94 (1,34)
NEFA 12:1	0,44 (0,30)**	0,83 (0,65)**	0,14 (0,19)*	0,29 (0,17)*	0,12 (0,19)	0,18 (0,21)
NEFA 14:0	11,6 (7,14)	12,3 (6,88)	3,02 (1,48)*	4,10 (3,43)*	2,40 (2,83)	3,07 (3,08)
NEFA 14:1	1,79 (1,20)*	2,63 (1,84)*	0,54 (0,60)	0,91 (0,51)	0,47 (0,75)	0,56 (0,68)
NEFA 15:0	2,85 (1,15)	3,12 (2,09)	1,04 (1,62)	1,35 (2,31)	0,95 (1,69)	1,20 (1,34)
NEFA 16:0	89,7 (46,9)**	124,0 (37,1)**	25,5 (6,9)*	44,6 (37,1)*	20,1 (12,9)	26,2 (29,2)
NEFA 16:1	16,8 (14,9)**	29,2 (15,3)**	4,85 (3,89)*	9,57 (5,22)*	4,68 (4,52)	5,47 (3,92)
NEFA 17:0	2,21 (1,10)	2,86 (1,62)	1,15 (0,61)*	1,40 (1,21)*	0,66 (0,66)	1,02 (0,82)
NEFA 17:1	1,77 (0,93)*	2,12 (1,16)*	0,66 (0,68)	0,90 (0,75)	0,44 (0,78)	0,60 (0,43)
NEFA 18:0	30,7 (8,70)**	38,1 (12,4)**	12,0 (4,20)**	16,3 (11,2)**	9,85 (6,60)	11,9 (7,16)
NEFA 18:1	141,0 (69,5)**	192,5 (77,0)**	35,8 (21,0)**	72,6 (57,5)**	26,0 (23,6)	33,4 (39,8)
NEFA 18:2	38,4 (17,1)**	53,7 (23,5)**	12,0 (5,98)**	17,9 (9,75)**	9,06 (7,44)	11,15 (6,03)
NEFA 18:3	3,21 (1,45)**	4,93 (1,54)**	0,76 (0,58)**	1,50 (1,16)**	0,69 (0,65)*	0,96 (0,66)*
NEFA 18:4	0,07 (0,05)	0,10 (0,07)	0,02 (0,02)	0,03 (0,02)	0,02 (0,02)	0,03 (0,03)
NEFA 19:0	0,21 (0,12)	0,19 (0,07)	0,12 (0,09)	0,13 (0,05)	0,1 (0,09)	0,08 (0,06)
NEFA 19:1	0,51 (0,23)**	0,65 (0,33)**	0,17 (0,08)**	0,31 (0,12)**	0,18 (0,13)	0,18 (0,13)
NEFA 20:0	0,25 (0,11)*	0,17 (0,10)*	0,16 (0,11)	0,16 (0,07)	0,13 (0,11)	0,09 (0,05)
NEFA 20:1	1,32 (0,57)*	1,63 (0,87)*	0,48 (0,30)**	0,72 (0,39)**	0,46 (0,39)	0,35 (0,34)
NEFA 20:2	0,80 (0,32)**	1,09 (0,57)**	0,30 (0,14)**	0,51 (0,28)**	0,28 (0,20)	0,27 (0,21)
NEFA 20:3	0,89 (0,35)**	1,20 (0,53)**	0,39 (0,19)**	0,61 (0,34)**	0,36 (0,19)**	0,46 (0,29)**
NEFA 20:4	2,05 (0,92)**	3,13 (1,47)**	1,12 (0,46)**	1,83 (0,40)**	1,00 (0,33)**	1,52 (0,71)**
NEFA 20:5	0,33 (0,14)	0,36 (0,32)	0,15 (0,10)**	0,20 (0,18)**	0,15 (0,10)	0,18 (0,20)
NEFA 22:0	0,09 (0,05)*	0,05 (0,04)*	0,07 (0,04)	0,05 (0,05)	0,08 (0,06)*	0,04 (0,04)*
NEFA 22:1	0,10 (0,06)*	0,07 (0,06)*	0,07 (0,06)	0,05 (0,03)	0,06 (0,07)	0,04 (0,03)
NEFA 22:4	0,35 (0,18)**	0,58 (0,33)**	0,15 (0,05)**	0,28 (0,13)**	0,11 (0,07)**	0,17 (0,13)**
NEFA 22:5	0,63 (0,25)**	0,91 (0,56)**	0,25 (0,12)**	0,42 (0,19)**	0,19 (0,11)**	0,28 (0,26)**
NEFA 22:6	1,36 (0,55)	1,83 (0,98)	0,69 (0,42)**	0,88 (0,50)**	0,55 (0,30)**	0,69 (0,56)**
NEFA 24:0	0,19 (0,08)**	0,15 (0,06)**	0,16 (0,08)	0,14 (0,09)	0,14 (0,08)	0,11 (0,05)
NEFA 24:1	0,21 (0,08)	0,17 (0,11)	0,13 (0,06)*	0,15 (0,05)*	0,11 (0,06)	0,11 (0,04)

Tabelle 4.4a: Freie Fettsäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung München vs. Gaißach zum Termin 1. Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

	Termin 1					
	-5		45		120	
	München	Gaißach	München	Gaißach	München	Gaißach
Ala	322,5 (76,3)	391,0 (196,0)	376,0 (121,5)	398,50 (60,3)	317,0 (85,5)**	399,0 (79,8)**
Arg	81,3 (32,8)	84,9 (36,1)	59,6 (23,9)	67,2 (15,0)	54,9 (20,1)*	60,1 (18,8)*
Asn	52,0 (9,88)	48,2 (15,6)	40,0 (10,9)	41,7 (11,0)	38,7 (8,30)	40,8 (8,78)
Asp	36,0 (18,1)**	51,6 (35,9)**	35,3 (34,4)	36,3 (41,8)	28,0 (19,0)*	36,1 (38,4)*
Cit	30,0 (9,13)	29,6 (6,40)	17,9 (6,60)	19,7 (4,88)	13,8 (5,80)	16,2 (4,83)
Gln	457,0 (118,3)	421,0 (125,5)	373,0 (109,5)	382,5 (42,0)	348,0 (96,5)	382,5 (95,5)
Glu	109,5 (45,9)**	156,0 (47,5)**	97,1 (46,8)**	143,0 (35,8)**	87,6 (29,8)**	138,0 (14,5)**
Gly	302,5 (89,5)	311,0 (81,0)	255,0 (165,0)	283,0 (126,3)	246,0 (109,0)	255,0 (86,5)
His	112,0 (15,0)*	127,0 (21,3)*	100,0 (41,50)	113,0 (29,6)	92,0 (19,6)**	111,5 (21,7)**
Ile	61,4 (13,4)*	68,1 (24,7)*	39,6 (25,3)*	58,7 (24,1)*	29,4 (9,7)**	49,9 (12,6)**
Leu	124,0 (22,3)	130,0 (54,0)	82,9 (44,2)	116,0 (21,5)	62,7 (19,9)**	91,7 (29,4)**
Lys	179,5 (67,8)	186,0 (40,3)	144,0 (46,0)	168,0 (40,3)	140,0 (25,5)*	176,0 (71,5)*
Met	21,7 (6,40)	24,5 (6,0)	17,0 (6,05)*	20,4 (4,05)*	14,7 (4,53)**	16,4 (6,10)**
Orn	102,0 (58,9)**	136,0 (46,5)**	84,1 (74,4)	104,5 (75,8)	78,9 (29,7)*	94,1 (62,7)*
Phe	61,2 (15,7)	58,6 (20,1)	53,8 (24,7)	59,6 (11,2)	41,2 (15,2)**	53,7 (16,3)**
Pro	168,5 (75,5)	192,0 (85,5)	153,0 (67,0)	191,0 (60,8)	142,0 (79,5)	173,5 (36,5)
Ser	215,0 (130,5)*	275,0 (89,0)*	192,0 (221,5)	208,5 (186,8)	177,0 (111,0)	200,5 (149,8)
Thr	156,0 (58,3)	150,0 (54,5)	132,0 (51,0)	130,0 (48,3)	132,0 (46,3)	140,0 (46,6)
Trp	78,2 (20,6)	73,2 (23,0)	61,4 (27,9)	75,7 (14,4)	55,8 (19,7)**	70,6 (16,2)**
Tyr	60,7 (23,2)**	96,7 (42,4)**	53,5 (29,8)**	72,7 (20,8)**	38,8 (21,5)**	67,1 (21,7)**
Val	223,0 (50,5)	258,5 (95,8)	193,0 (58,0)*	245,0 (68,3)*	153,0 (56,5)**	222,5 (56,8)**

Tabelle 4.4b: Aminosäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung München vs. Gaißach zum Termin 1. Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

	Termin 2					
	-5		45		120	
	München	Gaißach	München	Gaißach	München	Gaißach
NEFA 12:0	3,28 (1,76)	3,22 (1,58)	0,83 (0,69)**	1,49 (1,26)**	0,90 (0,74)	1,47 (1,05)
NEFA 12:1	0,44 (0,24)**	1,00 (0,64)**	0,07 (0,10)**	0,41 (0,38)**	0,07 (0,07)**	0,31 (0,14)**
NEFA 14:0	10,9 (5,95)	13,8 (4,80)	1,80 (1,30)**	6,58 (4,64)**	1,60 (2,34)**	4,56 (1,81)**
NEFA 14:1	1,96 (1,22)	2,94 (1,89)	0,30 (0,32)**	1,27 (1,15)**	0,24 (0,51)**	0,89 (0,71)**
NEFA 15:0	2,08 (2,19)	2,55 (0,97)	0,86 (0,60)**	1,56 (0,57)**	0,62 (1,22)	1,06 (1,03)
NEFA 16:0	85,4 (34,0)**	155,0 (45,3)**	20,6 (8,15)**	87,6 (59,9)**	17,1 (8,83)**	50,6 (16,8)**
NEFA 16:1	19,0 (12,8)**	36,7 (21,7)**	3,23 (2,57)**	16,9 (12,0)**	2,57 (3,43)**	11,1 (5,94)**
NEFA 17:0	2,19 (1,36)	2,55 (0,59)	0,79 (0,42)**	1,84 (0,69)**	0,51 (0,79)*	1,07 (0,49)*
NEFA 17:1	1,52 (1,28)	2,35 (0,68)	0,43 (0,34)**	1,29 (0,58)**	0,30 (0,58)*	0,78 (0,23)*
NEFA 18:0	25,0 (16,2)	32,2 (11,9)	10,8 (7,07)**	26,2 (11,4)**	6,80 (6,87)**	14,8 (5,3)**
NEFA 18:1	143,0 (83,0)**	261,5 (57,8)**	26,5 (18,9)**	167,0 (105,8)**	20,5 (13,7)**	86,2 (24,3)**
NEFA 18:2	35,2 (17,4)**	61,6 (20,5)**	7,75 (5,05)**	32,6 (18,0)**	6,57 (4,27)**	20,9 (10,7)**
NEFA 18:3	3,33 (2,65)*	5,84 (2,68)*	0,56 (0,42)**	2,65 (1,98)**	0,42 (0,46)**	1,59 (0,83)**
NEFA 18:4	0,07 (0,05)	0,11 (0,06)	0,03 (0,02)**	0,05 (0,03)**	0,02 (0,02)	0,03 (0,02)
NEFA 19:0	0,20 (0,06)	0,18 (0,09)	0,11 (0,05)	0,15 (0,10)	0,08 (0,07)	0,11 (0,07)
NEFA 19:1	0,50 (0,32)**	0,79 (0,19)**	0,14 (0,11)**	0,58 (0,33)**	0,08 (0,07)**	0,29 (0,17)**
NEFA 20:0	0,18 (0,11)	0,17 (0,07)	0,11 (0,10)	0,11 (0,07)	0,07 (0,11)	0,10 (0,06)
NEFA 20:1	1,47 (0,97)**	2,19 (0,58)**	0,32 (0,30)**	1,56 (0,73)**	0,28 (0,22)**	0,87 (0,38)**
NEFA 20:2	0,75 (0,50)**	1,34 (0,50)**	0,22 (0,21)**	0,88 (0,57)**	0,20 (0,17)**	0,49 (0,27)**
NEFA 20:3	0,80 (0,43)**	1,41 (0,46)**	0,34 (0,10)**	0,78 (0,61)**	0,27 (0,17)**	0,55 (0,22)**
NEFA 20:4	1,83 (1,33)**	4,03 (1,02)**	0,90 (0,46)**	2,33 (1,45)**	0,85 (0,50)**	1,72 (0,57)**
NEFA 20:5	0,25 (0,20)**	0,47 (0,23)**	0,12 (0,09)*	0,21 (0,13)*	0,10 (0,09)	0,16 (0,08)
NEFA 22:0	0,07 (0,03)**	0,04 (0,02)**	0,05 (0,03)**	0,03 (0,02)**	0,03 (0,03)	0,03 (0,04)
NEFA 22:1	0,09 (0,06)	0,07 (0,05)	0,05 (0,05)	0,06 (0,04)	0,03 (0,02)	0,05 (0,04)
NEFA 22:4	0,34 (0,23)**	0,78 (0,29)**	0,12 (0,08)**	0,49 (0,37)**	0,10 (0,05)**	0,33 (0,18)**
NEFA 22:5	0,55 (0,34)**	1,12 (0,41)**	0,21 (0,10)**	0,65 (0,48)**	0,16 (0,07)**	0,40 (0,24)**
NEFA 22:6	1,12 (1,08)*	1,93 (0,80)*	0,57 (0,36)**	1,31 (0,77)**	0,38 (0,38)**	0,84 (0,36)**
NEFA 24:0	0,17 (0,14)**	0,09 (0,04)**	0,14 (0,06)**	0,08 (0,03)**	0,11 (0,07)*	0,07 (0,05)*
NEFA 24:1	0,18 (0,10)	0,21 (0,07)	0,13 (0,07)	0,18 (0,12)	0,09 (0,06)**	0,16 (0,05)**

Tabelle 4.5a: Freie Fettsäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung München vs. Gaißach zum Termin 2. Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

	Termin 2					
	-5		45		120	
	München	Gaißach	München	Gaißach	München	Gaißach
Ala	380,0 (117,0)	315,0 (83,5)	366,0 (140,8)	345,0 (82,5)	341,5 (134,0)	354,0 (77,0)
Arg	83,1 (38,3)	82,7 (14,6)	65,5 (26,0)	70,7 (19,4)	58,2 (23,9)	56,3 (8,20)
Asn	54,9 (9,08)	48,4 (5,90)	45,4 (12,7)	40,6 (9,60)	41,4 (11,0)	35,6 (7,20)
Asp	26,2 (12,7)	39,2 (24,9)	24,1 (13,3)	38,5 (31,6)	23,7 (19,6)	23,8 (40,6)
Cit	30,8 (10,4)*	24,6 (7,25)*	19,2 (4,52)	18,8 (6,20)	14,6 (7,65)	13,3 (4,80)
Gln	479,5 (49,0)	542,0 (101,5)	415,5 (64,25)	456,0 (115,5)	375,0 (71,0)*	419,0 (83,0)*
Glu	101,5 (37,9)**	137,0 (24,5)**	90,9 (23,8)**	119,0 (27,5)**	84,2 (32,4)**	116,0 (41,6)**
Gly	268,0 (76,8)	343,0 (109,0)	233,0 (103,5)*	292,0 (136,5)*	226,5 (88,5)	244,0 (108,0)
His	126,0 (30,8)	118,0 (15,5)	100,9 (26,6)	100,0 (33,75)	97,6 (22,8)	95,2 (24,9)
Ile	66,0 (18,8)*	75,6 (20,5)*	39,5 (12,3)**	63,0 (14,1)**	32,9 (12,0)**	47,7 (9,90)**
Leu	122,5 (46,8)	138,0 (28,5)	80,6 (26,4)*	104,0 (45,8)*	64,9 (18,3)*	83,4 (9,00)*
Lys	187,5 (46,0)	181,0 (41,0)	146,5 (43,5)	179,0 (58,0)	149,0 (27,3)	146,0 (40,0)
Met	26,7 (7,98)	25,1 (5,45)	18,8 (5,82)	20,0 (2,55)	15,0 (4,2)	16,4 (2,4)
Orn	72,2 (33,9)*	102,0 (37,5)*	68,1 (38,4)	92,0 (44,1)	66,7 (39,6)	74,4 (61,1)
Phe	65,0 (10,5)	57,0 (61,1)	48,1 (11,9)	49,4 (9,75)	44,9 (7,9)	43,4 (6,50)
Pro	192,5 (91,8)	213,0 (74,0)	163,0 (117,0)	190,0 (39,0)	154,0 (100,5)	188,0 (47,0)
Ser	177,0 (65,0)**	237,0 (61,5)**	148,5 (67,5)*	230,0 (137,0)*	140,0 (74,0)	182,0 (109,0)
Thr	158,0 (65,5)	171,0 (34,0)	140,0 (40,3)	142,0 (47,0)	130,5 (37,8)	123,0 (53,5)
Trp	78,0 (17,9)**	61,2 (8,90)**	68,9 (14,4)	58,1 (6,85)	61,4 (14,4)	59,4 (11,2)
Tyr	66,4 (25,3)	70,5 (13,1)	51,7 (25,1)	61,1 (13,7)	41,6 (15,6)*	52,2 (8,90)*
Val	219,0 (69,8)	248,0 (44,5)	185,5 (49,5)*	215,0 (52,0)*	161,0 (45,3)*	194,0 (25,0)*

Tabelle 4.5b: Aminosäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung München vs. Gaißach zum Termin 2. Angegeben sind Median (IQR) in µmol/l. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

4.2.2 Termin 1 vs. Termin 2

Die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren und der Aminosäuren im Vorher-Nachher-Vergleich „Termin 1 vs. Termin 2“ sind in Tabelle 4.6 für den ersten Termin und Tabelle 4.7 für den zweiten Termin zusammengefasst.

München	-5		45		120	
	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2
NEFA 12:0	3,30 (1,60)	3,28 (1,76)	1,19 (0,71)	0,83 (0,69)	1,21 (0,68)	0,90 (0,74)
NEFA 12:1	0,44 (0,30)	0,44 (0,24)	0,14 (0,19)	0,07 (0,10)	0,12 (0,19)*	0,07 (0,07)*
NEFA 14:0	11,6 (7,14)	10,9 (5,95)	3,02 (1,48)*	1,80 (1,30)*	2,40 (2,83)	1,60 (2,34)
NEFA 14:1	1,79 (1,20)	1,96 (1,22)	0,54 (0,60)*	0,30 (0,32)*	0,47 (0,75)	0,24 (0,51)
NEFA 15:0	2,85 (1,15)	2,08 (2,19)	1,04 (1,62)*	0,86 (0,60)*	0,95 (1,69)	0,62 (1,22)
NEFA 16:0	89,7 (46,9)	85,4 (34,0)	25,5 (6,9)	20,6 (8,15)	20,1 (12,9)	17,1 (8,83)
NEFA 16:1	16,8 (14,9)	19,0 (12,8)	4,85 (3,89)*	3,23 (2,57)*	4,68 (4,52)	2,57 (3,43)
NEFA 17:0	2,21 (1,10)	2,19 (1,36)	1,15 (0,61)*	0,79 (0,42)*	0,66 (0,66)	0,51 (0,79)
NEFA 17:1	1,77 (0,93)	1,52 (1,28)	0,66 (0,68)*	0,43 (0,34)*	0,44 (0,78)	0,30 (0,58)
NEFA 18:0	30,7 (8,70)	25,0 (16,2)	12,0 (4,20)	10,8 (7,07)	9,85 (6,60)	6,80 (6,87)
NEFA 18:1	141,0 (69,5)	143,0 (83,0)	35,8 (21,0)	26,5 (18,9)	26,0 (23,6)	20,5 (13,7)
NEFA 18:2	38,4 (17,1)	35,2 (17,4)	12,0 (5,98)	7,75 (5,05)	9,06 (7,44)	6,57 (4,27)
NEFA 18:3	3,21 (1,45)	3,33 (2,65)	0,76 (0,58)	0,56 (0,42)	0,69 (0,65)	0,42 (0,46)
NEFA 18:4	0,07 (0,05)	0,07 (0,05)	0,02 (0,02)	0,03 (0,02)	0,02 (0,02)	0,02 (0,02)
NEFA 19:0	0,21 (0,12)	0,20 (0,06)	0,12 (0,09)	0,11 (0,05)	0,1 (0,09)	0,08 (0,07)
NEFA 19:1	0,51 (0,23)	0,50 (0,32)	0,17 (0,08)	0,14 (0,11)	0,18 (0,13)	0,08 (0,07)
NEFA 20:0	0,25 (0,11)	0,18 (0,11)	0,16 (0,11)	0,11 (0,10)	0,13 (0,11)*	0,07 (0,11)*
NEFA 20:1	1,32 (0,57)	1,47 (0,97)	0,48 (0,30)	0,32 (0,30)	0,46 (0,39)	0,28 (0,22)
NEFA 20:2	0,80 (0,32)	0,75 (0,50)	0,30 (0,14)	0,22 (0,21)	0,28 (0,20)	0,20 (0,17)
NEFA 20:3	0,89 (0,35)	0,80 (0,43)	0,39 (0,19)	0,34 (0,10)	0,36 (0,19)	0,27 (0,17)
NEFA 20:4	2,05 (0,92)	1,83 (1,33)	1,12 (0,46)*	0,90 (0,46)*	1,00 (0,33)	0,85 (0,50)
NEFA 20:5	0,33 (0,14)	0,25 (0,20)	0,15 (0,10)	0,12 (0,09)	0,15 (0,10)	0,10 (0,09)
NEFA 22:0	0,09 (0,05)	0,07 (0,03)	0,07 (0,04)	0,05 (0,03)	0,08 (0,06)*	0,03 (0,03)*
NEFA 22:1	0,10 (0,06)	0,09 (0,06)	0,07 (0,06)	0,05 (0,05)	0,06 (0,07)*	0,03 (0,02)*
NEFA 22:4	0,35 (0,18)	0,34 (0,23)	0,15 (0,05)	0,12 (0,08)	0,11 (0,07)	0,10 (0,05)
NEFA 22:5	0,63 (0,25)	0,55 (0,34)	0,25 (0,12)	0,21 (0,10)	0,19 (0,11)	0,16 (0,07)
NEFA 22:6	1,36 (0,55)	1,12 (1,08)	0,69 (0,42)	0,57 (0,36)	0,55 (0,30)	0,38 (0,38)
NEFA 24:0	0,19 (0,08)	0,17 (0,14)	0,16 (0,08)	0,14 (0,06)	0,14 (0,08)	0,11 (0,07)
NEFA 24:1	0,21 (0,08)	0,18 (0,10)	0,13 (0,06)	0,13 (0,07)	0,11 (0,06)	0,09 (0,06)

Tabelle 4.6a: Freie Fettsäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung München Termin 1 vs. Termin 2. Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$ (entnommen aus Tabellen 4.4a und 4.5a). Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

München	-5		45		120	
	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2
Ala	322,5 (76,3)	380,0 (117,0)	376,0 (121,5)*	366,0 (140,8)*	317,0 (85,5)	341,5 (134,0)
Arg	81,3 (32,8)	83,1 (38,3)	59,6 (23,9)	65,5 (26,0)	54,9 (20,1)	58,2 (23,9)
Asn	52,0 (9,88)	54,9 (9,08)	40,0 (10,9)	45,4 (12,7)	38,7 (8,30)	41,4 (11,0)
Asp	36,0 (18,1)*	26,2 (12,7)*	35,3 (34,4)	24,1 (13,3)	28,0 (19,0)	23,7 (19,6)
Cit	30,0 (9,13)	30,8 (10,4)	17,9 (6,60)	19,2 (4,52)	13,8 (5,80)	14,6 (7,65)
Gln	457,0 (118,3)	479,5 (49,0)	373,0 (109,5)*	415,5 (64,25)*	348,0 (96,5)	375,0 (71,0)
Glu	109,5 (45,9)*	101,5 (37,9)*	97,1 (46,8)	90,9 (23,8)	87,6 (29,8)	84,2 (32,4)
Gly	302,5 (89,5)	268,0 (76,8)	255,0 (165,0)	233,0 (103,5)	246,0 (109,0)	226,5 (88,5)
His	112,0 (15,0)	126,0 (30,8)	100,0 (41,50)	100,9 (26,6)	92,0 (19,6)	97,6 (22,8)
Ile	61,4 (13,4)	66,0 (18,8)	39,6 (25,3)	39,5 (12,3)	29,4 (9,7)	32,9 (12,0)
Leu	124,0 (22,3)	122,5 (46,8)	82,9 (44,2)	80,6 (26,4)	62,7 (19,9)	64,9 (18,3)
Lys	179,5 (67,8)	187,5 (46,0)	144,0 (46,0)	146,5 (43,5)	140,0 (25,5)	149,0 (27,3)
Met	21,7 (6,40)	26,7 (7,98)	17,0 (6,05)*	18,8 (5,82)*	14,7 (4,53)	15,0 (4,2)
Orn	102,0 (58,9)*	72,2 (33,9)*	84,1 (74,4)	68,1 (38,4)	78,9 (29,7)	66,7 (39,6)
Phe	61,2 (15,7)	65,0 (10,5)	53,8 (24,7)	48,1 (11,9)	41,2 (15,2)	44,9 (7,9)
Pro	168,5 (75,5)	192,5 (91,8)	153,0 (67,0)*	163,0 (117,0)*	142,0 (79,5)	154,0 (100,5)
Ser	215,0 (130,5)	177,0 (65,0)	192,0 (221,5)*	148,5 (67,5)*	177,0 (111,0)	140,0 (74,0)
Thr	156,0 (58,3)*	158,0 (65,5)*	132,0 (51,0)	140,0 (40,3)	132,0 (46,3)	130,5 (37,8)
Trp	78,2 (20,6)	78,0 (17,9)	61,4 (27,9)	68,9 (14,4)	55,8 (19,7)	61,4 (14,4)
Tyr	60,7 (23,2)	66,4 (25,3)	53,5 (29,8)	51,7 (25,1)	38,8 (21,5)	41,6 (15,6)
Val	223,0 (50,5)	219,0 (69,8)	193,0 (58,0)	185,5 (49,5)	153,0 (56,5)	161,0 (45,3)

Tabelle 4.6b: Aminosäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung München Termin 1 vs. Termin

2. Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$ (entnommen aus Tabellen 4.4b und 4.5b).

Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

Gaißach	-5		45		120	
	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2
NEFA 12:0	3,18 (1,80)	3,22 (1,58)	1,01 (0,77)	1,49 (1,26)	0,94 (1,34)	1,47 (1,05)
NEFA 12:1	0,83 (0,65)	1,00 (0,64)	0,29 (0,17)**	0,41 (0,38)**	0,18 (0,21)	0,31 (0,14)
NEFA 14:0	12,3 (6,88)	13,8 (4,80)	4,10 (3,43)*	6,58 (4,64)*	3,07 (3,08)	4,56 (1,81)
NEFA 14:1	2,63 (1,84)	2,94 (1,89)	0,91 (0,51)*	1,27 (1,15)*	0,56 (0,68)	0,89 (0,71)
NEFA 15:0	3,12 (2,09)	2,55 (0,97)	1,35 (2,31)	1,56 (0,57)	1,20 (1,34)	1,06 (1,03)
NEFA 16:0	124,0 (37,1)	155,0 (45,3)	44,6 (37,1)**	87,6 (59,9)**	26,2 (29,2)	50,6 (16,8)
NEFA 16:1	29,2 (15,3)	36,7 (21,7)	9,57 (5,22)**	16,9 (12,0)**	5,47 (3,92)	11,1 (5,94)
NEFA 17:0	2,86 (1,62)	2,55 (0,59)	1,40 (1,21)	1,84 (0,69)	1,02 (0,82)	1,07 (0,49)
NEFA 17:1	2,12 (1,16)	2,35 (0,68)	0,90 (0,75)*	1,29 (0,58)*	0,60 (0,43)	0,78 (0,23)
NEFA 18:0	38,1 (12,4)	32,2 (11,9)	16,3 (11,2)	26,2 (11,4)	11,9 (7,16)	14,8 (5,3)
NEFA 18:1	192,5 (77,0)	261,5 (57,8)	72,6 (57,5)**	167,0 (105,8)**	33,4 (39,8)*	86,2 (24,3)*
NEFA 18:2	53,7 (23,5)	61,6 (20,5)	17,9 (9,75)**	32,6 (18,0)**	11,15 (6,03)	20,9 (10,7)
NEFA 18:3	4,93 (1,54)	5,84 (2,68)	1,50 (1,16)**	2,65 (1,98)**	0,96 (0,66)	1,59 (0,83)
NEFA 18:4	0,10 (0,07)	0,11 (0,06)	0,03 (0,02)*	0,05 (0,03)*	0,03 (0,03)	0,03 (0,02)
NEFA 19:0	0,19 (0,07)	0,18 (0,09)	0,13 (0,05)	0,15 (0,10)	0,08 (0,06)	0,11 (0,07)
NEFA 19:1	0,65 (0,33)	0,79 (0,19)	0,31 (0,12)**	0,58 (0,33)**	0,18 (0,13)	0,29 (0,17)
NEFA 20:0	0,17 (0,10)	0,17 (0,07)	0,16 (0,07)	0,11 (0,07)	0,09 (0,05)	0,10 (0,06)
NEFA 20:1	1,63 (0,87)	2,19 (0,58)	0,72 (0,39)**	1,56 (0,73)**	0,35 (0,34)*	0,87 (0,38)*
NEFA 20:2	1,09 (0,57)	1,34 (0,50)	0,51 (0,28)**	0,88 (0,57)**	0,27 (0,21)	0,49 (0,27)
NEFA 20:3	1,20 (0,53)	1,41 (0,46)	0,61 (0,34)	0,78 (0,61)	0,46 (0,29)	0,55 (0,22)
NEFA 20:4	3,13 (1,47)	4,03 (1,02)	1,83 (0,40)	2,33 (1,45)	1,52 (0,71)	1,72 (0,57)
NEFA 20:5	0,36 (0,32)	0,47 (0,23)	0,20 (0,18)	0,21 (0,13)	0,18 (0,20)*	0,16 (0,08)*
NEFA 22:0	0,05 (0,04)	0,04 (0,02)	0,05 (0,05)**	0,03 (0,02)**	0,04 (0,04)	0,03 (0,04)
NEFA 22:1	0,07 (0,06)	0,07 (0,05)	0,05 (0,03)	0,06 (0,04)	0,04 (0,03)	0,05 (0,04)
NEFA 22:4	0,58 (0,33)*	0,78 (0,29)*	0,28 (0,13)**	0,49 (0,37)**	0,17 (0,13)	0,33 (0,18)
NEFA 22:5	0,91 (0,56)	1,12 (0,41)	0,42 (0,19)	0,65 (0,48)	0,28 (0,26)	0,40 (0,24)
NEFA 22:6	1,83 (0,98)	1,93 (0,80)	0,88 (0,50)	1,31 (0,77)	0,69 (0,56)	0,84 (0,36)
NEFA 24:0	0,15 (0,06)**	0,09 (0,04)**	0,14 (0,09)**	0,08 (0,03)**	0,11 (0,05)*	0,07 (0,05)*
NEFA 24:1	0,17 (0,11)	0,21 (0,07)	0,15 (0,05)	0,18 (0,12)	0,11 (0,04)*	0,16 (0,05)*

Tabelle 4.7a: Freie Fettsäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung Gaißach Termin 1 vs. Termin

2. Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$ (entnommen aus Tabellen 4.4a und 4.5a).Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

Gaißach	-5		45		120	
	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2	Termin 1	Termin 2
Ala	391,0 (196,0)	315,0 (83,5)	398,50 (60,3)	345,0 (82,5)	399,0 (79,8)	354,0 (77,0)
Arg	84,9 (36,1)	82,7 (14,6)	67,2 (15,0)	70,7 (19,4)	60,1 (18,8)	56,3 (8,20)
Asn	48,2 (15,6)	48,4 (5,90)	41,7 (11,0)	40,6 (9,60)	40,8 (8,78)	35,6 (7,20)
Asp	51,6 (35,9)*	39,2 (24,9)*	36,3 (41,8)	38,5 (31,6)	36,1 (38,4)	23,8 (40,6)
Cit	29,6 (6,40)	24,6 (7,25)	19,7 (4,88)	18,8 (6,20)	16,2 (4,83)	13,3 (4,80)
Gln	421,0 (125,5)*	542,0 (101,5)*	382,5 (42,0)**	456,0 (115,5)**	382,5 (95,5)*	419,0 (83,0)*
Glu	156,0 (47,5)	137,0 (24,5)	143,0 (35,8)	119,0 (27,5)	138,0 (14,5)	116,0 (41,6)
Gly	311,0 (81,0)	343,0 (109,0)	283,0 (126,3)	292,0 (136,5)	255,0 (86,5)	244,0 (108,0)
His	127,0 (21,3)*	118,0 (15,5)*	113,0 (29,6)	100,0 (33,75)	111,5 (21,7)	95,2 (24,9)
Ile	68,1 (24,7)	75,6 (20,5)	58,7 (24,1)	63,0 (14,1)	49,9 (12,6)	47,7 (9,90)
Leu	130,0 (54,0)	138,0 (28,5)	116,0 (21,5)	104,0 (45,8)	91,7 (29,4)	83,4 (9,00)
Lys	186,0 (40,3)	181,0 (41,0)	168,0 (40,3)	179,0 (58,0)	176,0 (71,5)	146,0 (40,0)
Met	24,5 (6,0)	25,1 (5,45)	20,4 (4,05)	20,0 (2,55)	16,4 (6,10)	16,4 (2,4)
Orn	136,0 (46,5)*	102,0 (37,5)*	104,5 (75,8)	92,0 (44,1)	94,1 (62,7)	74,4 (61,1)
Phe	58,6 (20,1)*	57,0 (61,1)*	59,6 (11,2)	49,4 (9,75)	53,7 (16,3)*	43,4 (6,50)*
Pro	192,0 (85,5)	213,0 (74,0)	191,0 (60,8)	190,0 (39,0)	173,5 (36,5)	188,0 (47,0)
Ser	275,0 (89,0)	237,0 (61,5)	208,5 (186,8)	230,0 (137,0)	200,5 (149,8)*	182,0 (109,0)*
Thr	150,0 (54,5)*	171,0 (34,0)*	130,0 (48,3)	142,0 (47,0)	140,0 (46,6)	123,0 (53,5)
Trp	73,2 (23,0)	61,2 (8,90)	75,7 (14,4)	58,1 (6,85)	70,6 (16,2)	59,4 (11,2)
Tyr	96,7 (42,4)*	70,5 (13,1)*	72,7 (20,8)	61,1 (13,7)	67,1 (21,7)*	52,2 (8,90)*
Val	258,5 (95,8)	248,0 (44,5)	245,0 (68,3)	215,0 (52,0)	222,5 (56,8)	194,0 (25,0)

Tabelle 4.7b: Aminosäuren - Ergebnisse der Signifikanzprüfung Gaißach Termin 1 vs. Termin 2.

Angegeben sind Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$ (entnommen aus Tabellen 4.4b und 4.5b). Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$)

4.2.3 Variablenselektion

Aufgrund der Vielzahl der bestimmten Metabolite wurde für die weitere Analyse der Ergebnisse im Rahmen der vorgelegten Dissertation eine Variablenselektion durchgeführt.

Für die freien Fettsäuren erfolgte die Variablenselektion nach den folgenden Kriterien: Statistische Signifikanz, Relevanz für die Lipolyse und die Lipotoxizität, sowie Zusammensetzung der Fettsäuren im viszeralen Fettgewebe.

Sämtliche auf signifikante Unterschiede geprüften Variablen wurden nach ihrem entsprechenden Signifikanzwert (p-Wert) sortiert. Selektiert wurden Metabolite mit stark signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen bzw. den Zeitpunkten. Für die Lipolyse sind insbesondere die langkettigen Fettsäuren relevant. Langkettige und gesättigte Fettsäuren gelten als besonders lipotoxisch.^[48, 58] Das viszerale Fettgewebe enthält hohe Konzentrationen

an Palmitinsäure (16:0), Palmitoleinsäure (16:1), Stearinsäure (18:0), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2) und Linolensäure (18:3).^[59]

Von allen getesteten Metaboliten sollen nach der Variablenselektion zur weiteren Analyse folgende im Vordergrund stehen: die gesättigten Fettsäuren Palmitinsäure (16:0) und Stearinsäure (18:0), die ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2), Linolensäure (18:3) und Arachidonsäure (20:4).

Für die Aminosäuren erfolgte die Variablenselektion nach den folgenden Kriterien: Statistische Signifikanz und Relevanz im Zusammenhang mit Lipotoxizität.

Sämtliche auf signifikante Unterschiede geprüften Variablen wurden nach ihrem entsprechenden Signifikanzwert (p-Wert) sortiert. Selektiert wurden Metabolite mit hoher Signifikanz bei den entsprechenden statistischen Testverfahren: Mann-Whitney-U-Test und Wilcoxon-Test. Die verzweigtkettigen Aminosäuren werden in der Literatur mit Lipotoxizität in Verbindung gebracht.^[54]

Von allen getesteten Metaboliten sollen nach der Variablenselektion zur weiteren Analyse folgende im Vordergrund: Glutaminsäure (Glu), Tyrosin (Tyr) und die verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleucin (Ile), Leucin (Leu) und Valin (Val).

Freie Fettsäuren	Aminosäuren
Palmitinsäure (16:0)	Glutaminsäure (Glu)
Stearinsäure (18:0)	Tyrosin (Tyr)
Palmitoleinsäure (16:1)	Isoleucin (Ile)
Ölsäure (18:1)	Leucin (Leu)
Linolsäure (18:2)	Valin (Val)
Linolensäure (18:3)	
Arachidonsäure (20:4)	

Tabelle 4.8: Übersicht der Metabolite, die durch Variablenselektion zur Analyse und Diskussion ausgewählt wurden.

4.3 Darstellung der Stoffwechselantwort der Normalgewichtigen

Zur Darstellung der Stoffwechselantwort der Normalgewichtigen auf den oralen Glukosetoleranztest wurden alle in der München-Gruppe zu den Zeitpunkten „-5, +45 und +120 Minuten“ erhobenen Daten in die Auswertung eingeschlossen.

4.3.1 Freie Fettsäuren

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren sämtlicher Messzeitpunkte des ersten und zweiten Termins wurden bestimmt. Für den ersten Termin konnten aufgrund einer für die Laborauswertung zu geringen Plasmamenge in den Proben eines Probanden zum Zeitpunkt „-5 Minuten“, von drei Probanden zum Zeitpunkt „+45 Minuten“ und eines Probanden zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ die freien Fettsäuren nicht bestimmt werden. Für den zweiten Termin konnten die Proben des Zeitpunkts „-5 Minuten“ von zwei Probanden und die Probe jeweils eines Probanden zum Zeitpunkt „+45 Minuten“ bzw. „+120 Minuten“ mangels Probenmaterial nicht ausgewertet werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.9 dargestellt.

München	-5		+45		+120	
	Termin 1 n = 26	Termin 2 n = 21	Termin 1 n = 24	Termin 2 n = 22	Termin 1 n = 26	Termin 2 n = 22
NEFA 16:0	89,7 (46,9)	85,4 (34,0)	25,5 (6,9)	20,6 (8,15)	20,1 (12,9)	17,1 (8,83)
NEFA 16:1	16,8 (14,9)	19,0 (12,8)	4,85 (3,89)*	3,23 (2,57)*	4,68 (4,52)	2,57 (3,43)
NEFA 18:0	30,7 (8,70)	25,0 (16,2)	12,0 (4,20)	10,8 (7,07)	9,85 (6,60)	6,80 (6,87)
NEFA 18:1	141,0 (69,5)	143,0 (83,0)	35,8 (21,0)	26,5 (18,9)	26,0 (23,6)	20,5 (13,7)
NEFA 18:2	38,4 (17,1)	35,2 (17,4)	12,0 (5,98)	7,75 (5,05)	9,06 (7,44)	6,57 (4,27)
NEFA 18:3	3,21 (1,45)	3,33 (2,65)	0,76 (0,58)	0,56 (0,42)	0,69 (0,65)	0,42 (0,46)
NEFA 20:4	2,05 (0,92)	1,83 (1,33)	1,12 (0,46)*	0,90 (0,46)*	1,00 (0,33)	0,85 (0,50)

Tabelle 4.9: Konzentrationen der freien Fettsäuren der München-Gruppe zum ersten Termin: Median (IQR), in $\mu\text{mol/l}$. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$)

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren zu den Zeitpunkten „+45“ und „+120“ Minuten nach Trinken der Glukoselösung liegen deutlich unter den Ausgangswerten, den Nüchternserumwerten zum Zeitpunkt „-5 Minuten“. Im ersten Zeitraum („-5“ bis „+45“) fallen die Konzentrationen stark ab; im zweiten Zeitraum (+45“ bis „+120“) fallen sie lediglich leicht.

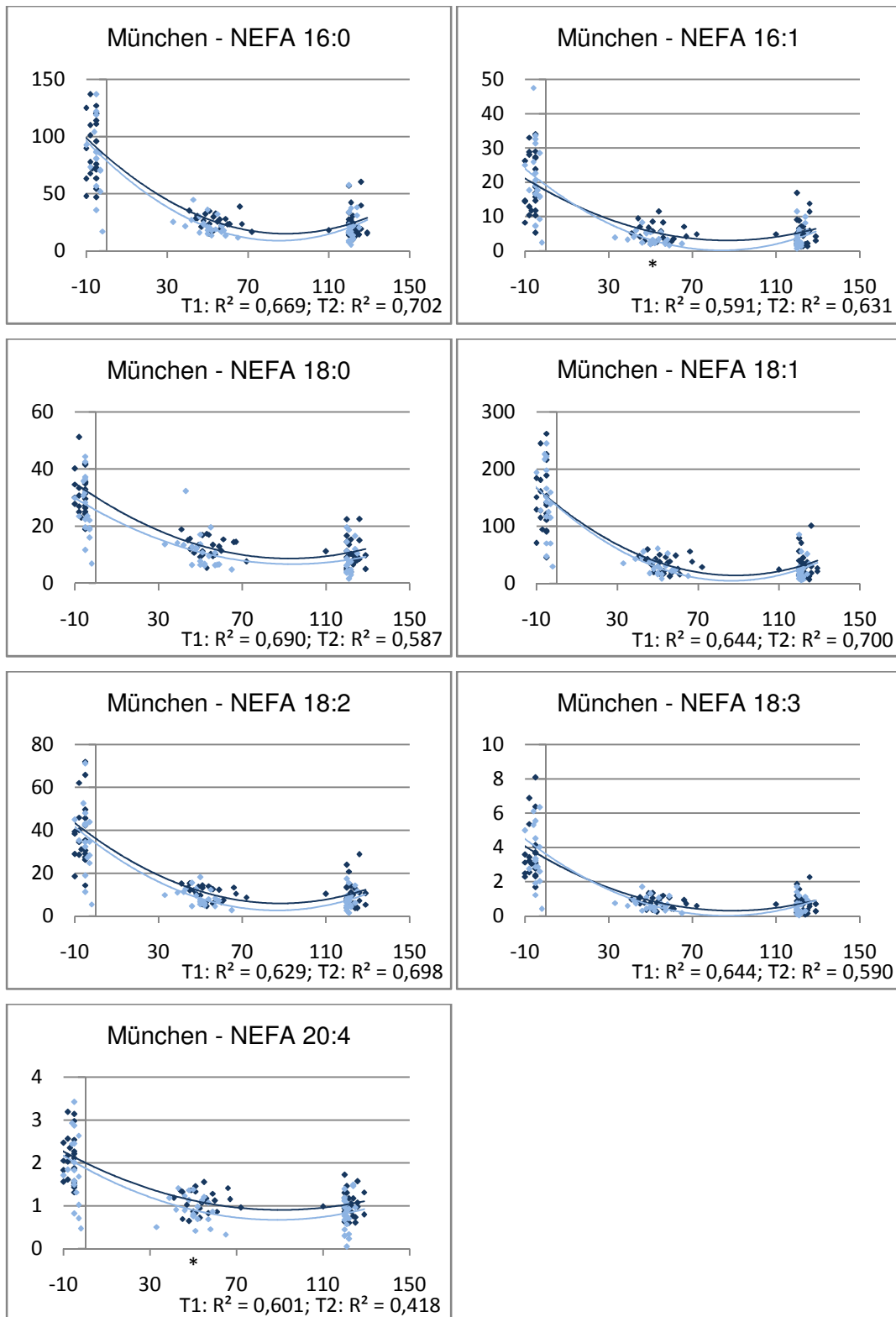
Der Vorher-Nachher-Vergleich (Termin 1 vs. Termin 2) zeigte keine signifikanten Unterschiede bis auf die „+45 Minuten“ Werte der Palmitoleinsäure und Arachidonsäure.

Die Werte der freien Fettsäuren wurden jeweils graphisch dargestellt. Es wurde eine lineare, eine exponentielle und eine polynomische Trendlinie ermittelt und in einer Regressionsanalyse das jeweilige Bestimmtheitsmaß (R^2) berechnet. Dieses drückt aus, wie gut die ermittelte Trendlinie bzw. Regressionsgeraden den Zusammenhang zwischen unabhängiger und abhängiger Variable wiedergibt. R^2 liegt zwischen 0 und 1, wobei der Wert $R^2 = 1$ bedeuten würde, dass jeder beobachtete Datenpunkt direkt auf der Regressionsgeraden liegt. Beispielhaft seien in Tabelle 4.10a die Bestimmtheitsmaße (R^2) der Trendlinien für NEFA 16:0 angegeben:

München - NEFA 16:0	Termin 1	Termin 2
Lineare Trendlinie	0,495	0,479
Exponentielle Trendlinie	0,608	0,525
Polynomische Trendlinie	0,669	0,702

Tabelle 4.10a: Bestimmtheitsmaße (R^2) der ermittelten Trendlinien für NEFA 16:0

Die Analyse der Bestimmtheitsmaße zeigte, dass die polynomische Funktion den Verlauf der freien Fettsäuren am besten abbildet (Abbildungen 4.1).



Abbildungen 4.1: Graphische Darstellung des Verlaufs der freien Fettsäuren in der München-Gruppe, Termin 1 in dunkelblau und Termin 2 in hellblau, mit gruppenweise angepassten polynomischen Trendlinien (horizontale Achse: Zeit in min, vertikale Achse: Konzentration in µmol/l; Angabe von R^2). Signifikante Unterschiede sind markiert (* = $p < 0,05$).

4.3.2 Aminosäuren

Die Konzentrationen der Aminosäuren sämtlicher Messzeitpunkte des ersten und zweiten Termins wurden bestimmt. Am ersten und zweiten Termin wurden die Nüchternserumwerte der Aminosäuren von 20 Probanden bestimmt. Für den Zeitpunkt „+45 Minuten“ konnten 21 Proben des ersten Termins bzw. 18 Proben des zweiten Termins und für den Zeitpunkt „+120 Minuten“ 21 Proben des ersten Termins bzw. 20 Proben des zweiten Termins ausgewertet werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.11 dargestellt.

München	-5		+45		+120	
	Termin 1 n = 20	Termin 2 n = 20	Termin 1 n = 21	Termin 2 n = 18	Termin 1 n = 21	Termin 2 n = 20
AA Glu	109,5 (45,9)*	101,5 (37,9)*	97,1 (46,8)	90,9 (23,8)	87,6 (29,8)	84,2 (32,4)
AA Ile	61,4 (13,4)	66,0 (18,8)	39,6 (25,3)	39,5 (12,3)	29,4 (9,7)	32,9 (12,0)
AA Leu	124,0 (22,3)	122,5 (46,8)	82,9 (44,2)	80,6 (26,4)	62,7 (19,9)	64,9 (18,3)
AA Tyr	60,7 (23,2)	66,4 (25,3)	53,5 (29,8)	51,7 (25,1)	38,8 (21,5)	41,6 (15,6)
AA Val	223,0 (50,5)	219,0 (69,8)	193,0 (58,0)	185,5 (49,5)	153,0 (56,5)	161,0 (45,3)

Tabelle 4.11: Konzentrationen der Aminosäuren der München-Gruppe zum ersten Termin: Median (IQR), in $\mu\text{mol/l}$. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$)

Die Konzentrationen der Aminosäuren zu den Zeitpunkten „+45“ und „+120“ Minuten nach Trinken der Glukoselösung liegen deutlich unter den Ausgangswerten, den Nüchternserumwerten zum Zeitpunkt „-5 Minuten“. Im ersten Zeitraum („-5“ bis „+45“) und im zweiten Zeitraum (+45“ bis „+120“) fallen die Konzentrationen ab, im zweiten Zeitraum (+45“ bis „+120“) fallen sie lediglich leicht.

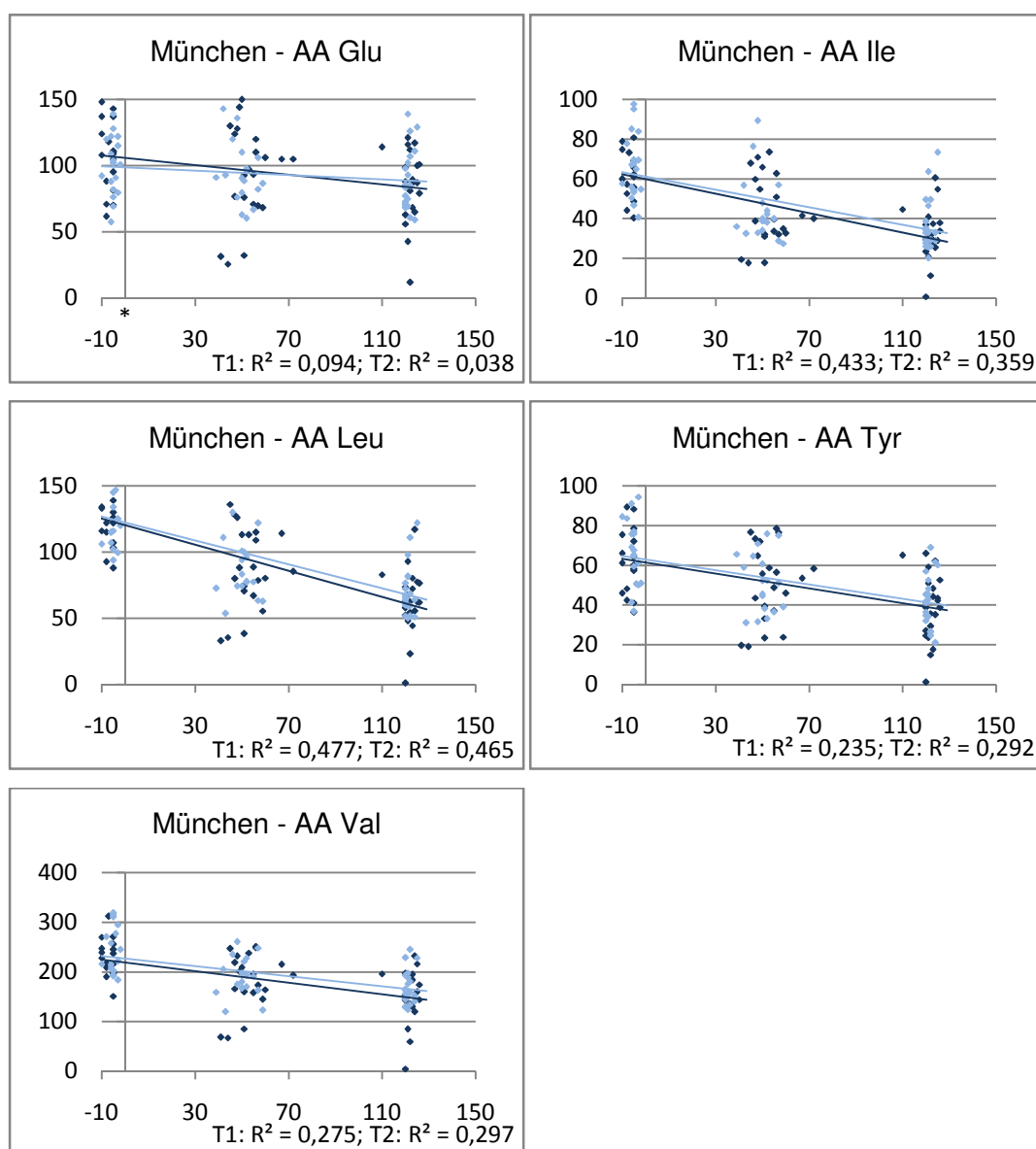
Der Vorher-Nachher-Vergleich (Termin 1 vs. Termin 2) zeigte lediglich für Glutaminsäure zum Zeitpunkt „-5 Minuten“ einen signifikanten Unterschied.

Die Werte der Aminosäuren wurden jeweils graphisch dargestellt. Es wurde eine lineare, eine exponentielle und eine polynomische Trendlinie ermittelt und das jeweilige Bestimmtheitsmaß (R^2) berechnet. Beispielfhaft seien in Tabelle 4.10b die Bestimmtheitsmaße (R^2) der Trendlinien für Leucin angegeben:

München - AA Leu	Termin 1	Termin 2
Lineare Trendlinie	0,477	0,465
Exponentielle Trendlinie	0,496	0,255
Polynomische Trendlinie	0,498	0,492

Tabelle 4.10b: Bestimmtheitsmaße (R^2) der ermittelten Trendlinien für Leucin

Die Analyse der Bestimmtheitsmaße zeigte, dass die lineare Funktion den Verlauf der freien Fettsäuren gut abbildet (Abbildungen 4.2) und die polynomische Trendlinie keine eindeutige Verbesserung demgegenüber darstellt.



Abbildungen 4.2: Graphische Darstellung des Verlaufs der Aminosäuren in der München-Gruppe; Termin 1 in dunkelblau und Termin 2 in hellblau, mit gruppenweise angepassten

linearen Trendlinien (horizontale Achse: Zeit in min, vertikale Achse: Konzentration in $\mu\text{mol/l}$; Angabe von R^2). Signifikante Unterschiede sind markiert (* = $p < 0,05$).

4.4 Darstellung der Stoffwechselantwort der Übergewichtigen

Zur Darstellung der Stoffwechselantwort der Übergewichtigen auf den oralen Glukosetoleranztest wurden alle in der Gaißach-Gruppe zu den Zeitpunkten „-5, +45 und +120 Minuten“ erhobenen Daten in die Auswertung eingeschlossen.

4.4.1 Freie Fettsäuren

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren sämtlicher Messzeitpunkte des ersten und zweiten Termins wurden bestimmt. Für den ersten Termin konnten aufgrund einer für die Laborauswertung zu geringen Plasmamenge in den Proben von fünf Probanden zum Zeitpunkt „-5 Minuten“, von zwei Probanden zum Zeitpunkt „+45 Minuten“ und von drei Probanden zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ die freien Fettsäuren nicht bestimmt werden. Für den zweiten Termin konnten die Proben des Zeitpunkts „-5 Minuten“ eines Probanden mangels Probenmaterial nicht ausgewertet werden. Des Weiteren wurde am ersten Termin eine Probe zum Zeitpunkt „-5 Minuten“ und zwei Proben zum Zeitpunkt „+45 Minuten“ von der Auswertung ausgeschlossen, da der Entnahmezeitpunkt außerhalb des vorgegebenen Zeitrahmens lag.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.12 dargestellt.

Gaißach	-5		+45		+120	
	Termin 1 n = 17	Termin 2 n = 17	Termin 1 n = 19	Termin 2 n = 18	Termin 1 n = 20	Termin 2 n = 18
NEFA 16:0	124,0 (37,1)	155,0 (45,3)	44,6 (37,1)**	87,6 (59,9)**	26,2 (29,2)	50,6 (16,8)
NEFA 16:1	29,2 (15,3)	36,7 (21,7)	9,57 (5,22)**	16,9 (12,0)**	5,47 (3,92)	11,1 (5,94)
NEFA 18:0	38,1 (12,4)	32,2 (11,9)	16,3 (11,2)	26,2 (11,4)	11,9 (7,16)	14,8 (5,3)
NEFA 18:1	192,5 (77,0)	261,5 (57,8)	72,6 (57,5)**	167,0 (105,8)**	33,4 (39,8)*	86,2 (24,3)*
NEFA 18:2	53,7 (23,5)	61,6 (20,5)	17,9 (9,75)**	32,6 (18,0)**	11,15 (6,03)	20,9 (10,7)
NEFA 18:3	4,93 (1,54)	5,84 (2,68)	1,50 (1,16)**	2,65 (1,98)**	0,96 (0,66)	1,59 (0,83)
NEFA 20:4	3,13 (1,47)	4,03 (1,02)	1,83 (0,40)	2,33 (1,45)	1,52 (0,71)	1,72 (0,57)

Tabelle 4.12: Konzentrationen der freien Fettsäuren der Gaißach-Gruppe zum ersten Termin: Median (IQR), in $\mu\text{mol/l}$. Signifikante Unterschiede sind grau hinterlegt (* = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$)

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren zu den Zeitpunkten „+45“ und „+120“ Minuten nach Trinken der Glukoselösung liegen deutlich unter den Ausgangswerten, den Nüchternserumwerten zum Zeitpunkt „-5 Minuten“. Im ersten Zeitraum („-5“ bis „+45“) fallen die Konzentrationen stark ab; im zweiten Zeitraum („+45“ bis „+120“) fallen sie lediglich leicht. Im Vorher-Nachher-Vergleich (Termin 1 vs. Termin 2) fällt auf, dass die Konzentrationen sämtlicher freier Fettsäuren am zweiten Termin zu allen Messzeitpunkten höher sind als am ersten Termin. Lediglich der Nüchternserumwert der Stearinsäure (18:0) ist am zweiten Termin geringer als am ersten Termin, allerdings nicht signifikant ($p = 0,215$). Die prozentualen Veränderungen der Mittelwerte sind in Abbildung 4.3 dargestellt.

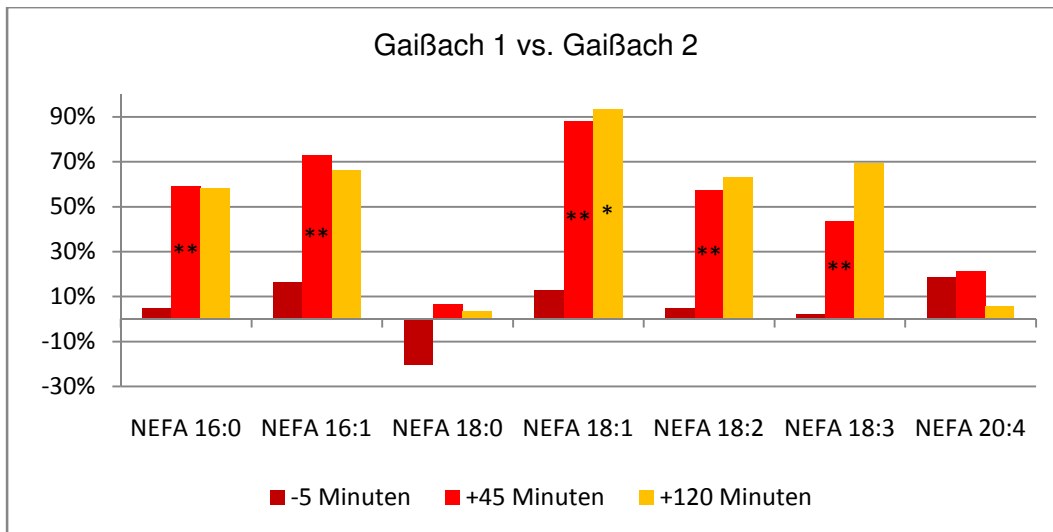
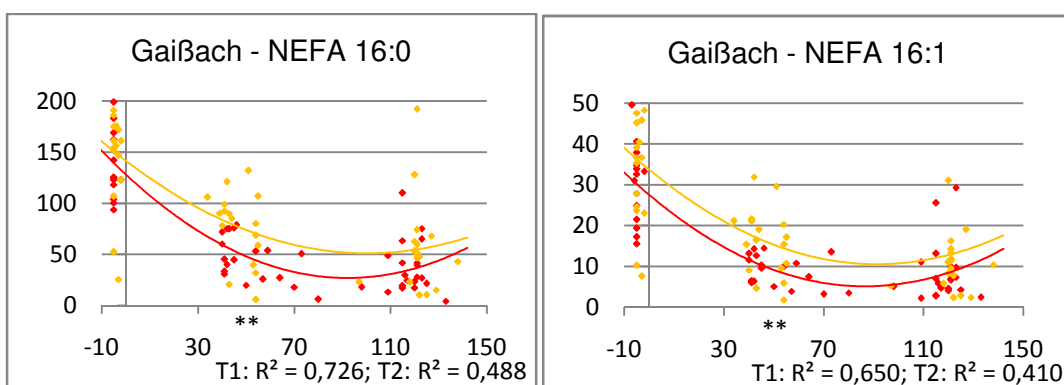
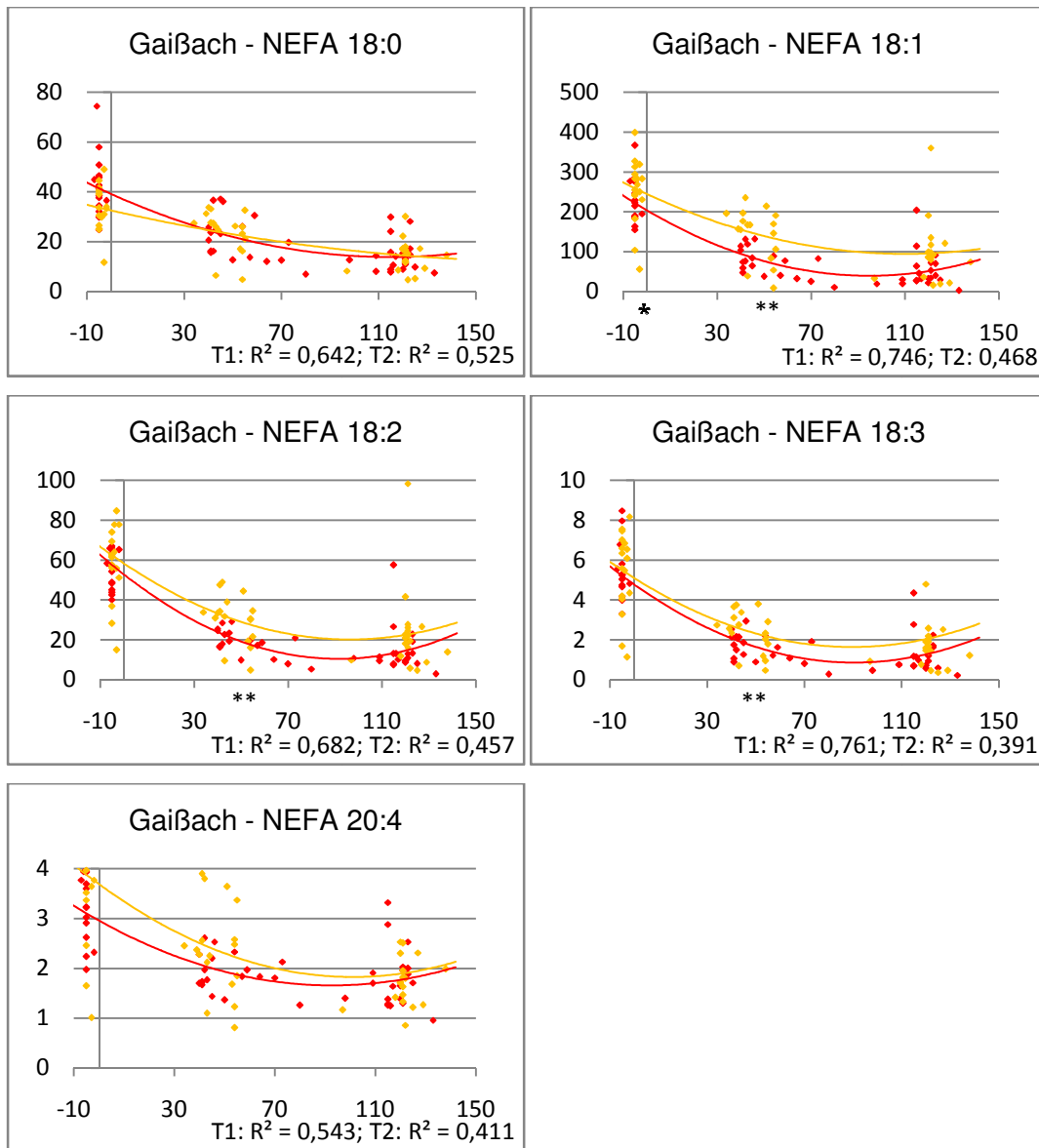


Abbildung 4.3: Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der Fettsäurekonzentrationen in der Gaißbach-Gruppe zwischen Termin 1 und Termin 2; Signifikante Unterschiede sind markiert: mit * = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$

Signifikante Unterschiede liegen für den Zeitpunkt „+45 Minuten“ für sämtliche freien Fettsäuren bis auf Stearinsäure (18:0) und Arachidonsäure (20:4) vor, bei Palmitinsäure (16:0), Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2) und Linolensäure (18:3) mit $p < 0,01$. Für den Zeitpunkt „+120 Minuten“ liegt ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ für Ölsäure (18:1) vor.

Zum Vergleich der Stoffwechselantwort von Übergewichtigen vor und nach der Gewichtsreduktion wurden die Werte der freien Fettsäuren graphisch dargestellt. Es wurde eine lineare, eine exponentielle und eine polynomische Trendlinie ermittelt und das jeweilige Bestimmtheitsmaß (R^2) berechnet. Die Analyse der Bestimmtheitsmaße zeigte, dass die polynomische Funktion den Verlauf der freien Fettsäuren am besten abbildet (Abbildungen 4.4).





Abbildungen 4.4: Graphische Darstellung des Verlaufs der freien Fettsäuren in der Gaißbach-Gruppe, Termin 1 in rot und Termin 2 in orange, mit gruppenweise angepassten polynomischen Trendlinien (horizontale Achse: Zeit in min, vertikale Achse: Konzentration in $\mu\text{mol/l}$; Angabe von R^2). Signifikante Unterschiede sind markiert: mit * = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$.

4.4.2 Aminosäuren

Die Konzentrationen der Aminosäuren sämtlicher Messzeitpunkte des ersten und zweiten Termins wurden bestimmt. Am ersten Termin wurden die Nüchternserumwerte der Aminosäuren von neun Probanden und am zweiten Termin von 14 Probanden bestimmt. Für den Zeitpunkt „+45 Minuten“ konnten 14 Proben des ersten Termins bzw. 15 Proben des zweiten Termins und für den Zeitpunkt „+120 Minuten“ 16 Proben des ersten Termins bzw. 14 Proben des zweiten Termins ausgewertet werden.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.13 dargestellt.

Gaißach	-5		+45		+120	
	Termin 1 n = 9	Termin 2 n = 14	Termin 1 n = 14	Termin 2 n = 15	Termin 1 n = 16	Termin 2 n = 14
AA Glu	156,0 (47,5)	137,0 (24,5)	143,0 (35,8)	119,0 (27,5)	138,0 (14,5)	116,0 (41,6)
AA Ile	68,1 (24,7)	75,6 (20,5)	58,7 (24,1)	63,0 (14,1)	49,9 (12,6)	47,7 (9,90)
AA Leu	130,0 (54,0)	138,0 (28,5)	116,0 (21,5)	104,0 (45,8)	91,7 (29,4)	83,4 (9,00)
AA Tyr	96,7 (42,4)*	70,5 (13,1)*	72,7 (20,8)	61,1 (13,7)	67,1 (21,7)*	52,2 (8,90)*
AA Val	258,5 (95,8)	248,0 (44,5)	245,0 (68,3)	215,0 (52,0)	222,5 (56,8)	194,0 (25,0)

Tabelle 4.13: Konzentrationen der Aminosäuren der Gaißach-Gruppe zum ersten Termin: Median (IQR), in $\mu\text{mol/l}$; Signifikante Unterschiede sind markiert mit * = $p < 0,05$

Die Konzentrationen der Aminosäuren zu den Zeitpunkten „+45“ und „+120“ Minuten nach Trinken der Glukoselösung liegen deutlich unter den Ausgangswerten, den Nüchternserumwerten zum Zeitpunkt „-5 Minuten“. Im ersten Zeitraum („-5“ bis „+45“) und im zweiten Zeitraum („+45“ bis „+120“) fallen die Konzentrationen ab. Signifikante Unterschiede liegen lediglich für Tyrosin zu den Zeitpunkten „-5 Minuten“ und „+120 Minuten“ (mit $p < 0,05$) vor. Die prozentualen Veränderungen der Aminosäuren zwischen dem ersten Termin und dem zweiten Termin sind in Abbildung 4.5 dargestellt.

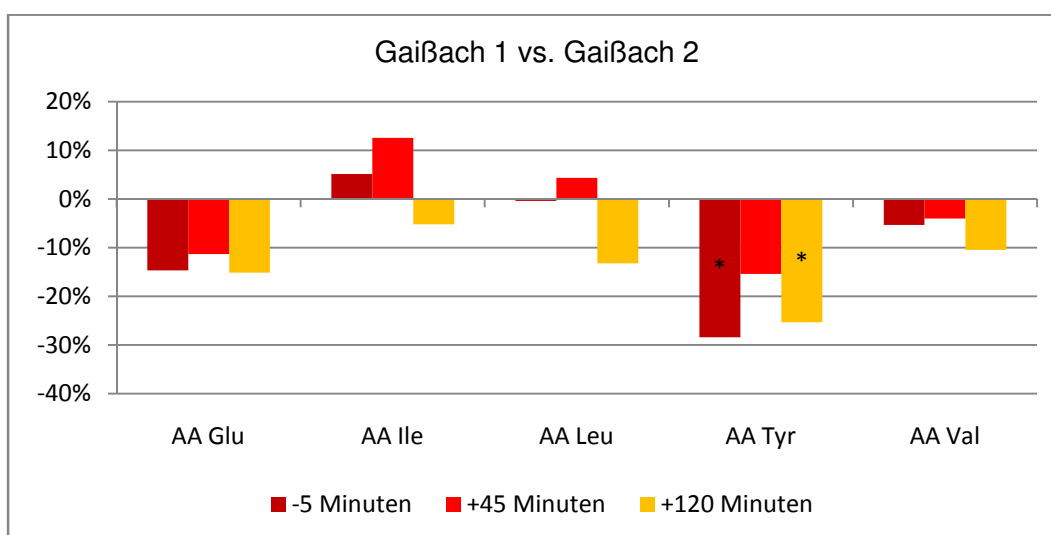
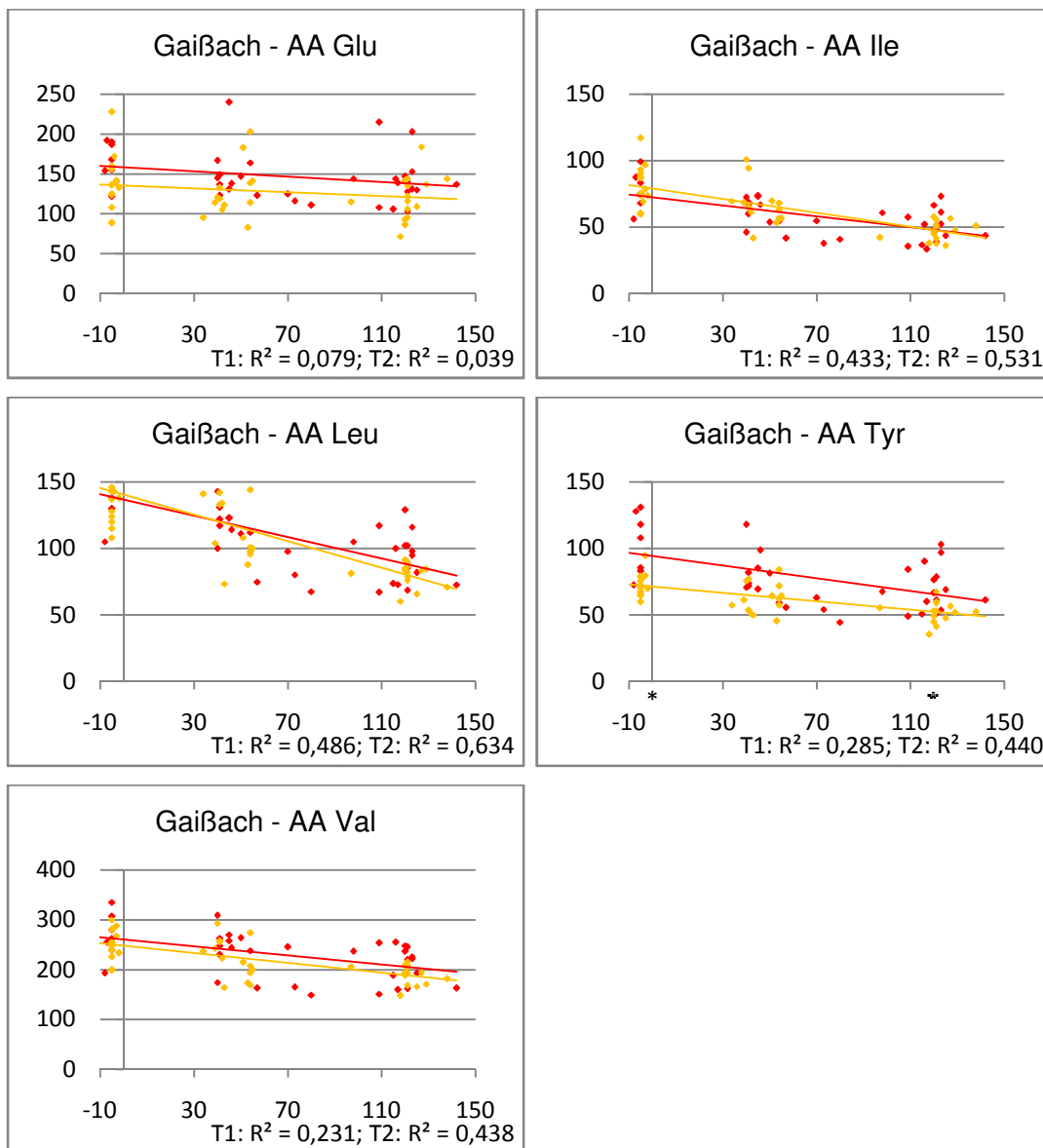


Abbildung 4.5: Prozentuale Veränderung der Mittelwerte der Aminosäurekonzentrationen in der Gaißach-Gruppe zwischen Termin 1 und Termin 2; Signifikante Unterschiede sind markiert (* = $p < 0,05$)

Zum Vergleich der Stoffwechselantwort von Übergewichtigen vor und nach der Gewichtsreduktion wurden die Werte der Aminosäuren graphisch dargestellt. Es wurde eine lineare, eine exponentielle und eine polynomische Trendlinie ermittelt und das jeweilige Bestimmtheitsmaß (R^2) berechnet. Die Analyse der Bestimmtheitsmaße zeigte, dass die lineare Funktion den Verlauf der Aminosäuren gut abbildet (Abbildungen 4.6) und die polynomische Trendlinie keine eindeutige Verbesserung demgegenüber darstellt.

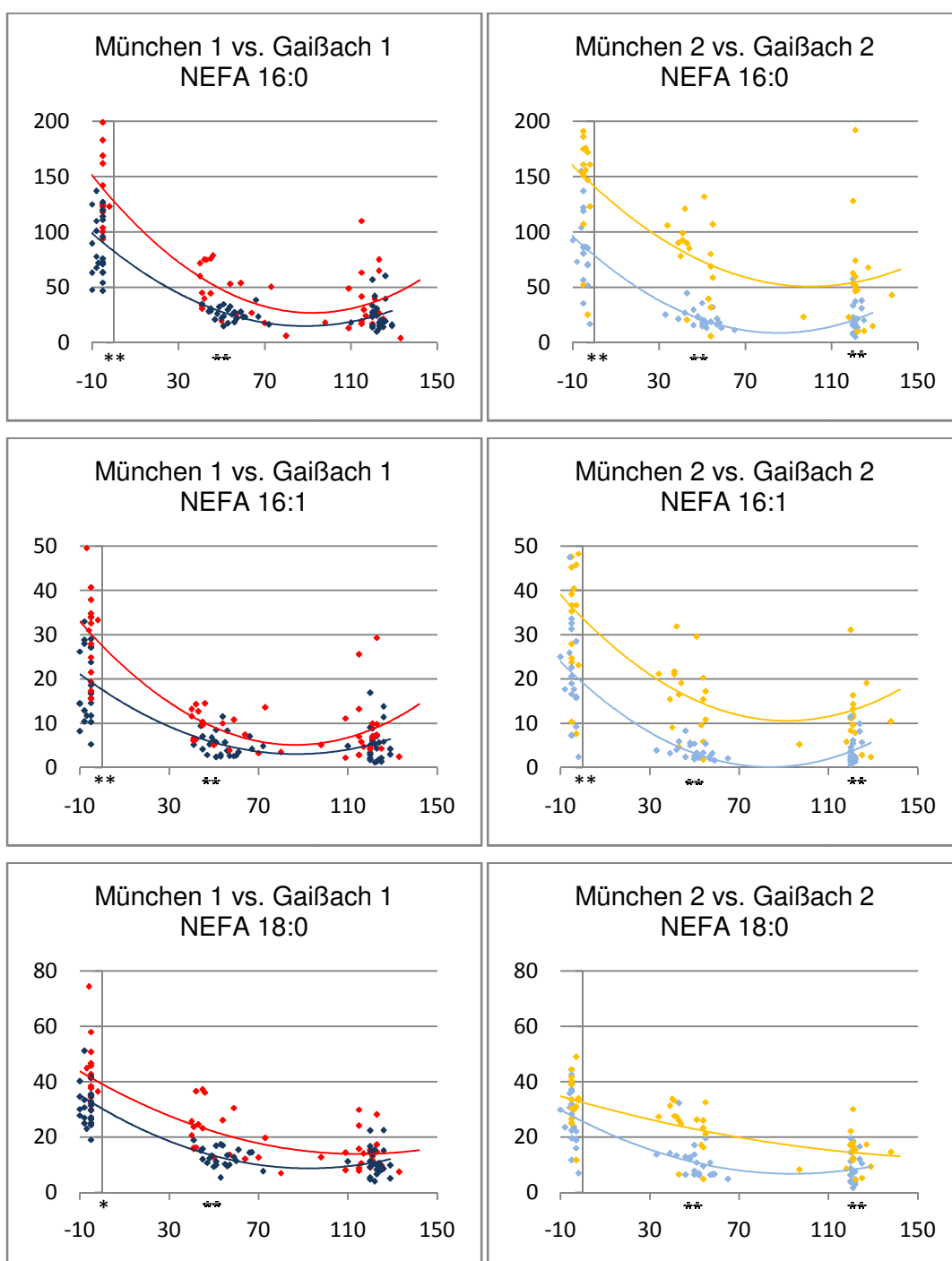


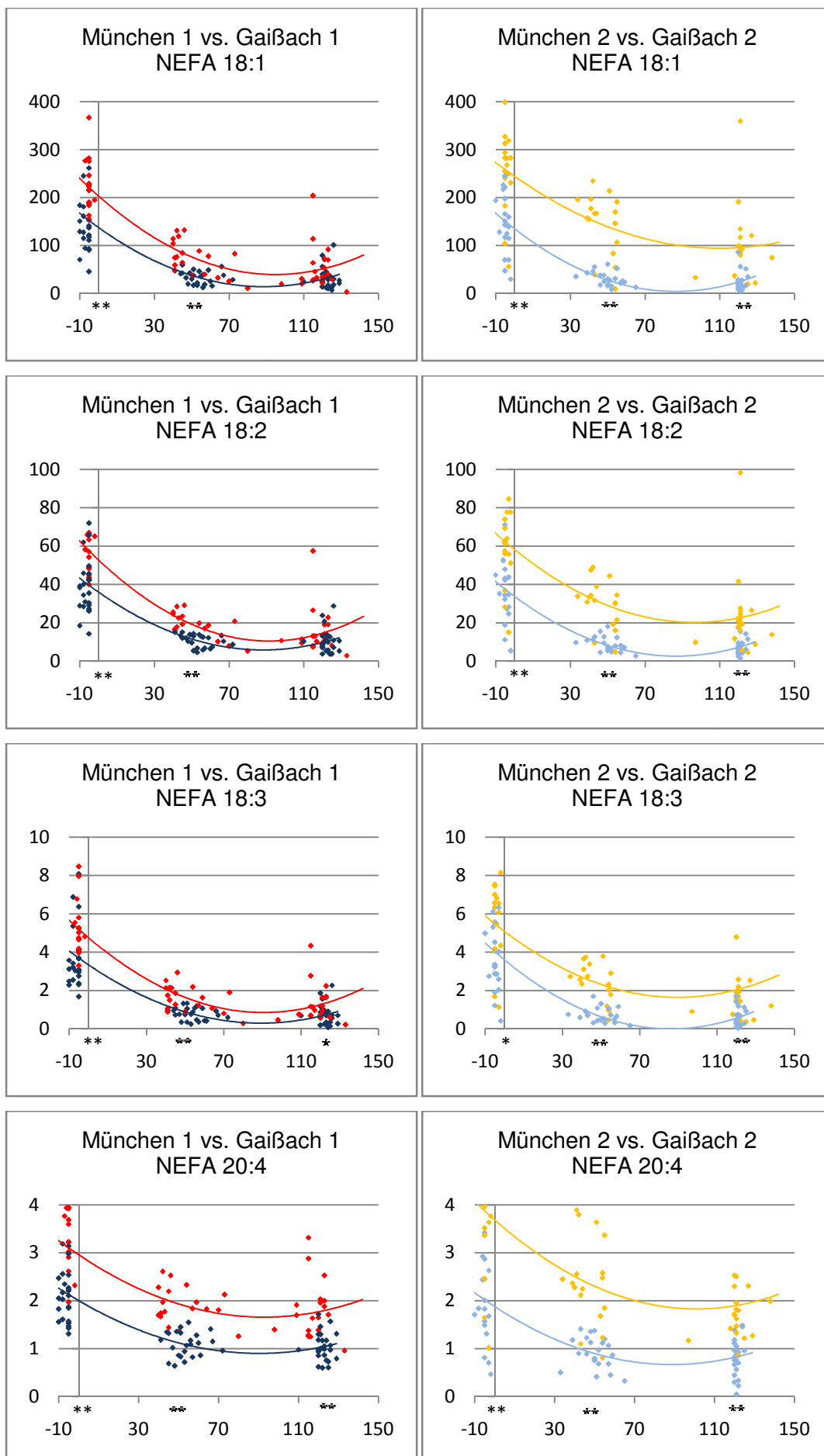
Abbildungen 4.6: Graphische Darstellung des Verlaufs der Aminosäuren in der Gaißbach-Gruppe; Termin 1 in rot und Termin 2 in orange, mit gruppenweise angepassten linearen Trendlinien (horizontale Achse: Zeit in min, vertikale Achse: Konzentration in $\mu\text{mol/l}$; Angabe von R^2). Signifikante Unterschiede sind markiert: mit * = $p < 0,05$.

4.5 Vergleich der Stoffwechselantworten der Normal- und Übergewichtigen

4.5.1 Freie Fettsäuren

Zur Veranschaulichung der Stoffwechselantworten von Normal- und Übergewichtigen wurden sämtliche Werte der freien Fettsäuren graphisch dargestellt (Abbildungen 4.7).





Abbildungen 4.7: Graphische Darstellung des Verlaufs der freien Fettsäuren, München (blau/hellblau) vs. Gaißach (rot/orange) am Termin 1 (links) und Termin 2 (rechts), mit gruppenweise angepassten polynomischen Trendlinien (horizontale Achse: Zeit in min, vertikale Achse: Konzentration in $\mu\text{mol/l}$). Signifikante Unterschiede sind markiert: mit * = $p < 0,05$ und ** = $p < 0,01$.

Zu allen Zeitpunkten beider Termine liegen die Mittelwerte der Fettsäurekonzentrationen der Gaißach-Gruppe über denjenigen der München-Gruppe.

Die Nüchternserumwerte der freien Fettsäuren beider Gruppen sind in Tabelle 4.19 einander gegenübergestellt.

	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Zeitpunkt -5	Termin 1 n = 26	Termin 2 n = 21	Termin 1 n = 17	Termin 2 n = 17
NEFA 16:0	89,7 (46,9)**	85,4 (34,0)**	124,0 (37,1)**	155,0 (45,3)**
NEFA 16:1	16,8 (14,9)**	19,0 (12,8)**	29,2 (15,3)**	36,7 (21,7)**
NEFA 18:0	30,7 (8,70)*	25,0 (16,2)	38,1 (12,4)*	32,2 (11,9)
NEFA 18:1	141,0 (69,5)**	143,0 (83,0)**	192,5 (77,0)**	261,5 (57,8)**
NEFA 18:2	38,4 (17,1)**	35,2 (17,4)**	53,7 (23,5)**	61,6 (20,5)**
NEFA 18:3	3,21 (1,45)**	3,33 (2,65)*	4,93 (1,54)**	5,84 (2,68)*
NEFA 20:4	2,05 (0,92)**	1,83 (1,33)**	3,13 (1,47)**	4,03 (1,02)**

Tabelle 4.14 Nüchternserumwerte der freien Fettsäuren zum Zeitpunkt -5 Minuten: Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$; Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind markiert mit * für $p < 0,05$ und ** für $p < 0,01$.

Die Nüchternserumwerte der freien Fettsäuren beider Gruppen am ersten Termin unterscheiden sich signifikant voneinander. Die Werte der Gaißach-Gruppe sind gegenüber der München-Gruppe jeweils signifikant erhöht: Palmitinsäure (16:0), Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2), Linolensäure (18:3) und Arachidonsäure (20:4) mit $p < 0,01$, sowie Stearinsäure (18:0) mit $p < 0,05$.

Auch die Werte des zweiten Termins sind in der Gaißach-Gruppe deutlich höher als diejenigen der München-Gruppe. Ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,01$ liegt hier für Palmitinsäure (16:0), Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2) und Arachidonsäure (20:4), mit $p < 0,05$ für Linolensäure (18:3) vor.

Die Fettsäurekonzentrationen beider Gruppen zum Zeitpunkt „+45 Minuten“ sind in Tabelle 4.15 einander gegenübergestellt.

	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Zeitpunkt +45	Termin 1 n = 24	Termin 2 n = 22	Termin 1 n = 19	Termin 2 n = 18
NEFA 16:0	25,5 (6,9)**	20,6 (8,15)**	44,6 (37,1)**	87,6 (59,9)**
NEFA 16:1	4,85 (3,89)**	3,23 (2,57)**	9,57 (5,22)**	16,9 (12,0)**
NEFA 18:0	12,0 (4,20)**	10,8 (7,07)**	16,3 (11,2)**	26,2 (11,4)**
NEFA 18:1	35,8 (21,0)**	26,5 (18,9)**	72,6 (57,5)**	167,0 (105,8)**
NEFA 18:2	12,0 (5,98)**	7,75 (5,05)**	17,9 (9,75)**	32,6 (18,0)**
NEFA 18:3	0,76 (0,58)**	0,56 (0,42)**	1,50 (1,16)**	2,65 (1,98)**
NEFA 20:4	1,12 (0,46)**	0,90 (0,46)**	1,83 (0,40)**	2,33 (1,45)**

Tabelle 4.15: Konzentrationen der freien Fettsäuren zum Zeitpunkt +45 Minuten: Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$; Signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet mit ** für $p < 0,01$

Die deutlichsten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen sich zum Zeitpunkt „+45 Minuten“. Sowohl am ersten wie auch am zweiten Termin sind sämtliche freien Fettsäuren in der Gaißach-Gruppe im Vergleich zur München-Gruppe signifikant erhöht mit $p < 0,01$.

Die Fettsäurekonzentrationen beider Gruppen zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ sind in Tabelle 4.16 einander gegenübergestellt.

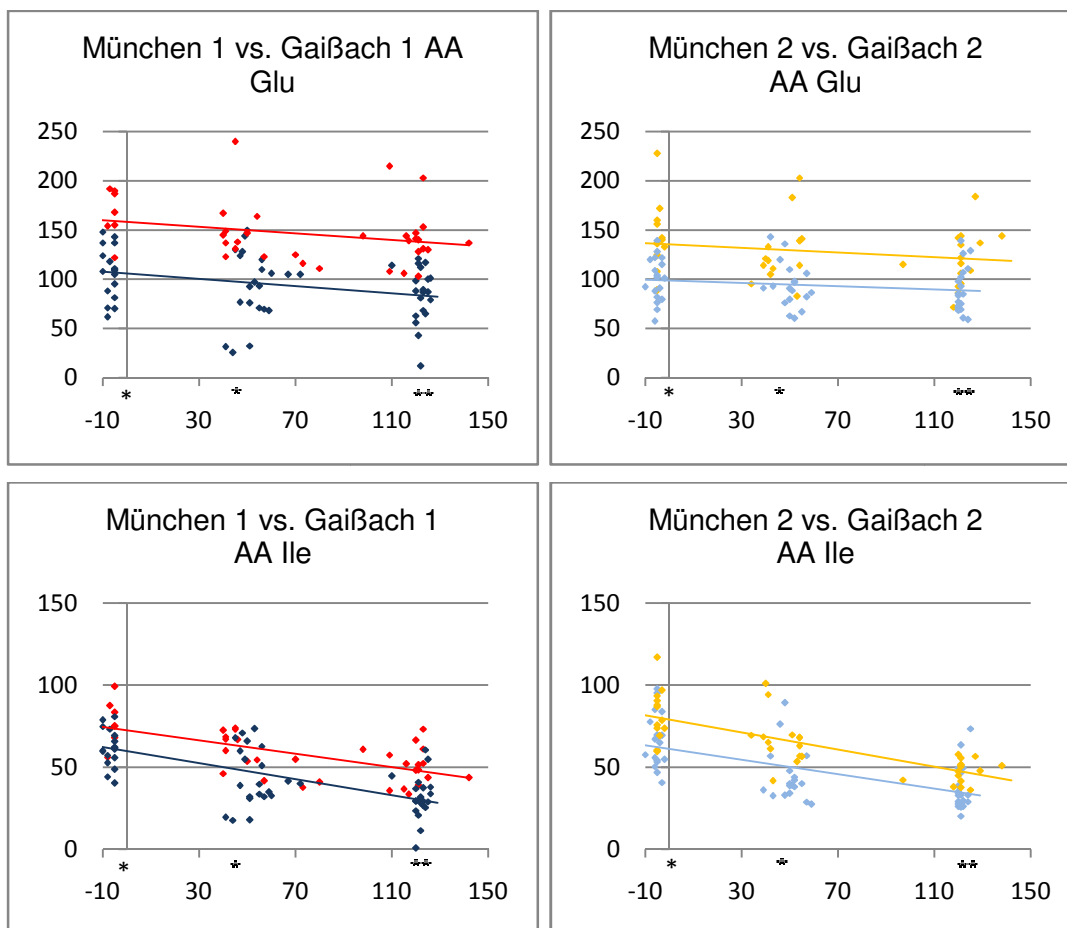
	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Zeitpunkt +120	Termin 1 n = 26	Termin 2 n = 22	Termin 1 n = 20	Termin 2 n = 18
NEFA 16:0	20,1 (12,9)	17,1 (8,83)**	26,2 (29,2)	50,6 (16,8)**
NEFA 16:1	4,68 (4,52)	2,57 (3,43)**	5,47 (3,92)	11,1 (5,94)**
NEFA 18:0	9,85 (6,60)	6,80 (6,87)**	11,9 (7,16)	14,8 (5,3)**
NEFA 18:1	26,0 (23,6)	20,5 (13,7)**	33,4 (39,8)	86,2 (24,3)**
NEFA 18:2	9,06 (7,44)	6,57 (4,27)**	11,15 (6,03)	20,9 (10,7)**
NEFA 18:3	0,69 (0,65)*	0,42 (0,46)**	0,96 (0,66)*	1,59 (0,83)**
NEFA 20:4	1,00 (0,33)**	0,85 (0,50)**	1,52 (0,71)**	1,72 (0,57)**

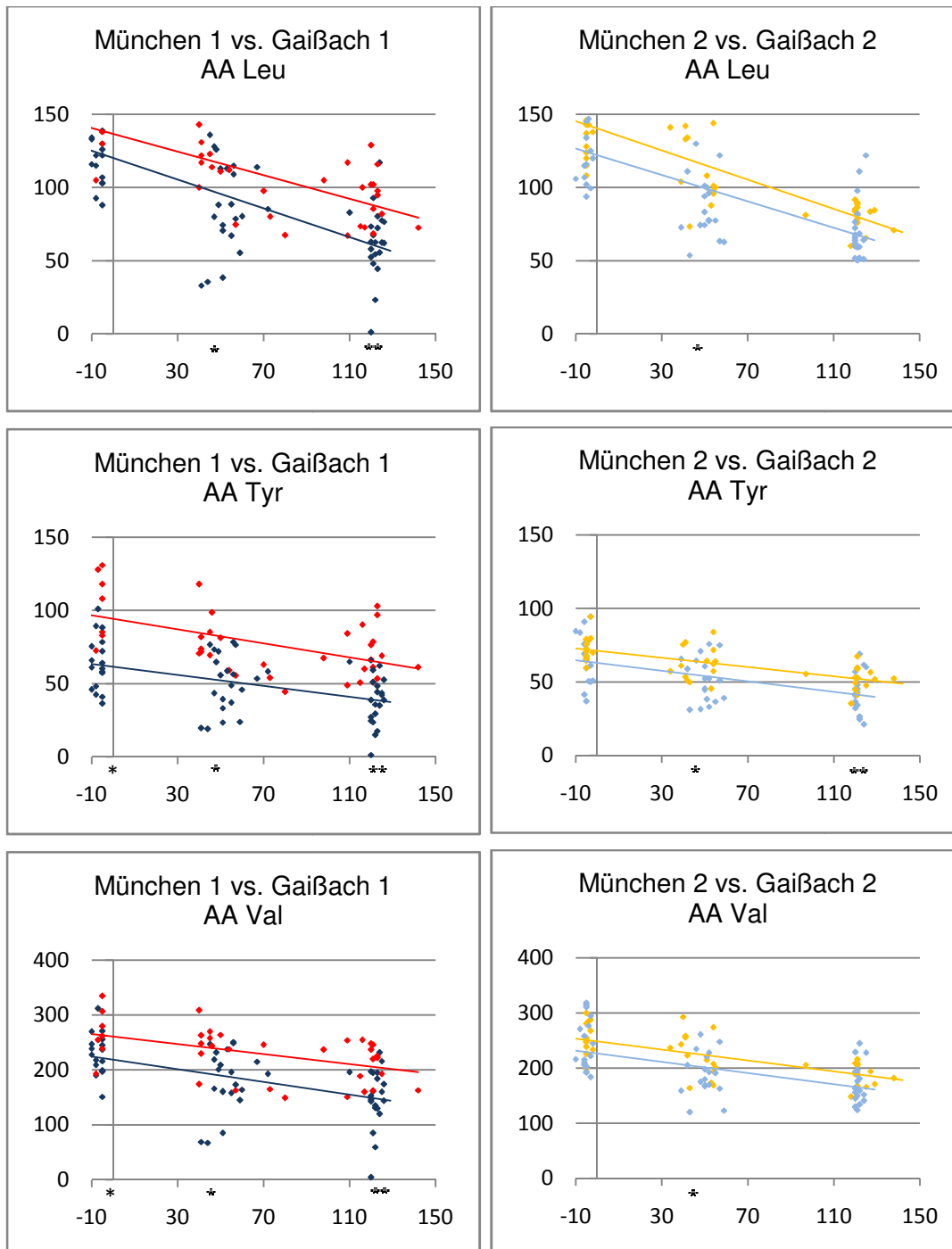
Tabelle 4.16: Konzentrationen der freien Fettsäuren zum Zeitpunkt +120 Minuten: Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$; Signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet mit * für $p < 0,05$ und ** für $p < 0,01$

Am ersten Termin sind in der Gaißach-Gruppe zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ lediglich die Linolensäure (18:3) mit $p < 0,05$ und die Arachidonsäure (20:4) mit $p < 0,01$ signifikant gegenüber der München-Gruppe erhöht. Auch die anderen freien Fettsäuren sind deutlich erhöht, jedoch nicht signifikant. Am zweiten Termin sind sämtliche freien Fettsäuren zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ in der Gaißach-Gruppe signifikant mit $p < 0,01$ erhöht.

4.5.2 Aminosäuren

Zur Veranschaulichung der Stoffwechselantworten von Normal- und Übergewichtigen wurden sämtliche Werte der freien Fettsäuren graphisch dargestellt (Abbildungen 4.8).





Abbildungen 4.8: Graphische Darstellung des Verlaufs der Aminosäuren, München (blau/hellblau) vs. Gaißach (rot/orange) am Termin 1 (links) und Termin 2 (rechts), mit gruppenweise angepassten linearen Trendlinien (horizontale Achse: Zeit in min, vertikale Achse: Konzentration in $\mu\text{mol/l}$).

Zu allen Zeitpunkten beider Termine liegen die Mittelwerte der Aminosäurekonzentrationen der Gaißach-Gruppe über denjenigen der München-Gruppe.

Die Nüchternserumwerte der Aminosäuren beider Gruppen sind in Tabelle 4.17 einander gegenübergestellt.

	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Zeitpunkt -5	Termin 1 n = 20	Termin 2 n = 20	Termin 1 n = 9	Termin 2 n = 14
AA Glu	109,5 (45,9)*	101,5 (37,9)*	156,0 (47,5)*	137,0 (24,5)*
AA Ile	61,4 (13,4)*	66,0 (18,8)*	68,1 (24,7)*	75,6 (20,5)*
AA Leu	124,0 (22,3)	122,5 (46,8)	130,0 (54,0)	138,0 (28,5)
AA Tyr	60,7 (23,2)*	66,4 (25,3)	96,7 (42,4)*	70,5 (13,1)
AA Val	223,0 (50,5)*	219,0 (69,8)	258,5 (95,8)*	248,0 (44,5)

Tabelle 4.17: Konzentrationen der Aminosäuren zum Zeitpunkt -5 Minuten: Median (IQR) in µmol/l; Signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet mit * für $p < 0,05$

Die Nüchternserumwerte der Gaißach-Gruppe sind sowohl am ersten wie auch am zweiten Termin gegenüber denjenigen der München-Gruppe erhöht. Ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ an beiden Terminen ergibt sich für Glutaminsäure (Glu) und Isoleucin (Ile); Leucin (Leu) ist nicht signifikant erhöht. Tyrosin (Tyr) und Valin (Val) sind lediglich am ersten Termin nicht aber am zweiten Termin signifikant erhöht.

Die Aminosäurekonzentrationen beider Gruppen zum Zeitpunkt „+45 Minuten“ sind in Tabelle 4.18 einander gegenübergestellt.

	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Zeitpunkt +45	Termin 1 n = 21	Termin 2 n = 18	Termin 1 n = 14	Termin 2 n = 15
AA Glu	97,1 (46,8)*	90,9 (23,8)*	143,0 (35,8)*	119,0 (27,5)*
AA Ile	39,6 (25,3)*	39,5 (12,3)*	58,7 (24,1)*	63,0 (14,1)*
AA Leu	82,9 (44,2)*	80,6 (26,4)*	116,0 (21,5)*	104,0 (45,8)*
AA Tyr	53,5 (29,8)*	51,7 (25,1)*	72,7 (20,8)*	61,1 (13,7)*
AA Val	193,0 (58,0)*	185,5 (49,5)*	245,0 (68,3)*	215,0 (52,0)*

Tabelle 4.18: Konzentrationen der Aminosäuren zum Zeitpunkt +45 Minuten: Median (IQR) in µmol/l; Signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet mit * für $p < 0,05$

Die deutlichsten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigen sich zum Zeitpunkt „+45 Minuten“. Sowohl am ersten wie auch am zweiten Termin sind sämtliche Aminosäuren in der Gaißach-Gruppe im Vergleich zur München-Gruppe signifikant erhöht mit $p < 0,05$.

Die Aminosäurekonzentrationen beider Gruppen zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ sind in Abbildung 4.19 einander gegenübergestellt.

	Studienarm A - München		Studienarm B - Gaißach	
Zeitpunkt +120	Termin 1 n = 21	Termin 2 n = 20	Termin 1 n = 16	Termin 2 n = 14
AA Glu	87,6 (29,8)**	84,2 (32,4)**	138,0 (14,5)**	116,0 (41,6)**
AA Ile	29,4 (9,7)**	32,9 (12,0)**	49,9 (12,6)**	47,7 (9,90)**
AA Leu	62,7 (19,9)**	64,9 (18,3)	91,7 (29,4)**	83,4 (9,00)
AA Tyr	38,8 (21,5)**	41,6 (15,6)**	67,1 (21,7)**	52,2 (8,90)**
AA Val	153,0 (56,5)**	161,0 (45,3)	222,5 (56,8)**	194,0 (25,0)

Tabelle 4.19: Konzentrationen der Aminosäuren zum Zeitpunkt +120 Minuten: Median (IQR) in $\mu\text{mol/l}$; Signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet mit * für $p < 0,05$ und ** für $p < 0,01$

Am ersten Termin sind die Konzentrationen sämtlicher Aminosäuren der Gaißach-Gruppe zum Zeitpunkt „+120 Minuten“ gegenüber der München-Gruppe signifikant erhöht mit $p < 0,01$. Am zweiten Termin sind lediglich die Glutaminsäure ($p < 0,01$), Isoleucin ($p < 0,01$) und Tyrosin ($p < 0,05$) erhöht; für Leucin und Valin liegen keine signifikanten Unterschiede vor.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Vor dem Hintergrund weltweit steigender Zahlen an übergewichtigen und adipösen Kindern und Jugendlichen, der damit einhergehenden gravierenden Gesundheitsrisiken und der Diskussion um Lipotoxizität wurden in der vorliegenden Studie die veränderten Stoffwechselprofile von adipösen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu normalgewichtigen jungen Erwachsenen untersucht.

Zunächst wurden die Nüchternserumkonzentrationen einer Reihe von freien Fettsäuren und Aminosäuren analysiert. Sämtliche untersuchten freien Fettsäuren waren in der Gruppe der Übergewichtigen gegenüber der normalgewichtigen Kontrollgruppe erhöht. Signifikante Unterschiede zeigten sich insbesondere für die Fettsäuren, die in hohen Konzentrationen im viszeralen Fettgewebe enthalten sind und die aufgrund ihrer Länge für die Lipolyse in besonderem Maße relevant sind: die gesättigten Fettsäuren Palmitinsäure (16:0) und Stearinsäure (18:0), sowie die ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2), Linolensäure (18:3) und Arachidonsäure (20:4).^[48, 59] Auch die getesteten Aminosäuren waren in der Gruppe der Übergewichtigen gegenüber der normalgewichtigen Kontrollgruppe deutlich erhöht. Signifikante Unterschiede zeigten sich hier insbesondere für die verzweigtkettigen Aminosäuren Isoleucin (Ile), Leucin (Leu) und Valin (Val), sowie für die aromatische Aminosäure Tyrosin (Tyr).

Mithilfe massenspektrometrischer Methoden wurde die komplexe, dynamische Stoffwechselantwort beider Gruppen auf eine standardisierte Glukoseaufnahme im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztests verglichen. Es zeigten sich sowohl bei den freien Fettsäuren als auch den Aminosäuren deutliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Sämtliche freie Fettsäuren und Aminosäuren waren über den gesamten Verlauf des Glukosetoleranztests in der Gruppe der Übergewichtigen gegenüber der normalgewichtigen Kontrollgruppe erhöht.

Da es sich bei den adipösen Probanden um Teilnehmer eines ganzheitlichen Interventionsprogramms zur Gewichtsreduktion im Rahmen eines stationären, kurativen Aufenthaltes handelte, konnten darüber hinaus Stoffwechselveränderungen der adipösen Probanden vor und nach der Gewichtsreduktion analysiert werden. Die Serumkonzentrationen nahezu sämtlicher freier Fettsäuren waren im Nüchternzustand und im Verlauf des Glukosetoleranztests am Ende des stationären Aufenthaltes höher als vor der Gewichtsreduktion. Die Konzentrationen der meisten Aminosäuren hingegen waren nach der Gewichtsreduktion niedriger als zuvor, jedoch weiterhin deutlich höher als in der normalgewichtigen Kontrollgruppe.

Im Folgenden werden zunächst die angewandten Methoden kritisch betrachtet. Anschließend werden die Ergebnisse der vorliegenden Studie in die Literatur eingeordnet und weiterer Forschungsbedarf aufgezeigt.

5.2 Diskussion der Methoden

Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) ist ein in der klinischen Medizin häufig angewandter Test, der dem Nachweis einer gestörten Glukosetoleranz und der Diagnostik des Diabetes mellitus dient.^[60-62] Durch die Aufnahme einer standardisierten Menge an Glukose wird die Fähigkeit des Organismus den Glukosehaushalt im Blut zu regeln sowohl in Stärke wie auch in Geschwindigkeit getestet. In der Wissenschaft findet der OGTT zunehmend Anwendung, um in einem standardisierten Verfahren die komplexe Stoffwechselantwort des Organismus auf eine Stimulation mit Kohlenhydraten zu untersuchen.^[63-66] Dabei wird in metabolischen Studien eine Vielzahl der Metabolite des Organismus parallel untersucht.^[67-69] In der vorliegenden Studie wurde das Testprinzip des OGTTs erweitert, um die Systemantwort des Körpers - insbesondere die Regelungsfähigkeit des Lipid- und Aminosäuremetabolismus - darzustellen. Untersucht wurden adipöse Kinder und Jugendliche, die aufgrund ihres Körpergewichts ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung einer Insulinresistenz und eines Diabetes mellitus Typ II haben, im Vergleich zu einer normalgewichtigen Kontrollgruppe. Durch die Definition von Ausschlusskriterien wurden bekannte Störfaktoren des OGTTs wie körperliche Einflüsse (z.B. relevante Vorerkrankungen, Menstruation u.a.) und Medikamenteneinnahme (z.B. Kortikosteroide, Östrogene u.a.) kontrolliert. Des Weiteren wurden mithilfe einer detaillierten Instruktion aller Probanden vor und während des OGTTs bekannte Störfaktoren bei der Durchführung des Tests (Muskelanstrengung, Nahrungsaufnahme, Rauchen) minimiert und die in den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) definierten Vorbedingungen (ausreichende Kohlenhydratzufuhr in den drei Tagen vor dem Test und Nüchternphase von mindestens zehn Stunden) erfüllt.^[60-62] Eine umfassende Standardisierung der Testbedingungen - insbesondere im Hinblick auf die eingenommene Nahrung vor der Nüchternphase, deren Dauer und Intensität, sowie die körperliche Aktivität - war in der vorliegenden Studie jedoch nicht darstellbar, sodass diesbezügliche Unterschiede zwischen den Probanden nicht auszuschließen sind.

Die labortechnische Auswertung einzelner Proben erwies sich als schwierig. Dieser Umstand kann darauf zurückgeführt werden, dass bei der kapillären Blutentnahme eine zu geringe

Blutmenge entnommen wurde. Als Folge konnte in wenigen Fällen eine Bestimmung der Aminosäurekonzentrationen nicht durchgeführt werden. Zur Vorbereitung der Studie wurden interne Methodentests mit Laborstandards und vergleichenden Laboruntersuchungen mit kapillären und venösen Blutproben durchgeführt. Zwischen beiden Methoden ergaben sich hinsichtlich der Messergebnisse keine qualitativen Unterschiede. Angesichts der zu untersuchenden Kinder und Jugendlichen wurde daher beim Design der Studie die weniger invasive kapilläre Blutentnahme der venösen Blutentnahme vorgezogen. In vergleichbaren Studien an Erwachsenen wurden engmaschige Blutentnahmen in kurzen Abständen während des OGTTs durchgeführt, um die Stoffwechselantwort des Organismus möglichst exakt darzustellen.^[54, 70-72] Eine derartige Belastung der Kinder und Jugendlichen wurde in der vorliegenden Studie aus ethischen Gründen abgelehnt. Um die Invasivität so gering wie möglich zu halten, wurde die Zahl der Blutentnahmen daher auf drei festgelegt. Dadurch konnte die Sofortreaktion innerhalb der ersten zehn Minuten nicht erfasst werden. Die Darstellung der Stoffwechselreaktion über den gesamten Verlauf des OGTTs erfolgte anhand von interpolierten Grafiken und Trendlinien.

5.3 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Studie stellt die deutlich veränderten Stoffwechselprofile von adipösen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu normalgewichtigen jungen Erwachsenen, sowie die veränderte Stoffwechselantwort auf eine Glukosebelastung in Form eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) dar. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Bestimmung der freien Fettsäuren kritisch betrachtet und in die Literatur eingeordnet. Anschließend werden die Ergebnisse der Bestimmung der Aminosäuren diskutiert.

5.3.1 Freie Fettsäuren

Stoffwechselantwort der Normalgewichtigen vs. Übergewichtigen

Die normalgewichtigen Probanden zeigten eine physiologische Stoffwechselantwort auf die Glukosebelastung in Form des OGTTs entsprechend ähnlicher Arbeiten in der Literatur.^[54, 71-77] Aufgrund der unzureichenden Glukoseverfügbarkeit während der zehnstündigen Nüchternphase aktiviert der Körper zur Energiegewinnung die Lipolyse; die gemessenen Nüchternserumlipidkonzentrationen sind Ausdruck dieses physiologischen Stoffwechselmechanismus. Infolge der starken Glukosestimulation wird mithilfe des Insulins und der Hormon-sensitiven Lipase die Freisetzung von freien Fettsäuren inhibiert und die Lipolyse zur Energiegewinnung zugunsten der Glykolyse zurückgefahren. Dies erklärt den starken, physiologischen Abfall der Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren im Verlauf des OGTTs.

Die übergewichtigen Probanden zeigten hingegen eine veränderte Stoffwechselantwort im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe. Die signifikant erhöhten Nüchternserumlipidkonzentrationen reflektieren den adipösen Ernährungszustand der Probanden.^[24, 78-81] In mehreren Studien konnten signifikante Korrelationen der Nüchternserumlipidkonzentrationen zu Körpergewicht, BMI, sowie Bauchumfang nachgewiesen werden.^[24, 70, 79, 82, 83] Es wurde eine starke Korrelation der Menge und der Zusammensetzung des viszeralen Fettgewebes zur Höhe der Serumkonzentrationen der einzelnen freien Fettsäuren gezeigt.^[59] Auch in der vorliegenden Studie konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen insbesondere für die Fettsäuren festgestellt werden, die typischerweise in hohen Konzentrationen im viszeralen Fettgewebe enthalten sind. Die Nüchternkonzentrationen der gesättigten Fettsäuren Palmitinsäure (16:0) und Stearinsäure (18:0), sowie der ungesättigten Fettsäuren Palmitoleinsäure (16:1), Ölsäure (18:1), Linolsäure (18:2), Linolensäure (18:3) und Arachidonsäure (20:4) waren in der Gruppe der Übergewichtigen gegenüber der normalgewichtigen Kontrollgruppe signifikant erhöht.

Durch die Lipolyse während der katabolen Stoffwechsellage werden die genannten freien Fettsäuren aus dem viszeralen Fettgewebe freigesetzt und dem peripheren Gewebe als Energieträger zugeführt.

Auf die Glukosestimulation reagierten die Übergewichtigen ähnlich wie die Normalgewichtigen mit einer Umstellung der Energiegewinnung von Lipolyse auf Glykolyse. Diese Stoffwechselreaktion führte zwar zu einem Abfall der Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren im Verlauf des OGTTs, allerdings waren sie zu sämtlichen Messzeitpunkten deutlich gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Der Unterschied war am Ende der Interventionsphase zur Gewichtsreduktion noch stärker ausgeprägt. Dies lässt sich erklären durch eine Kompensation des erhöhten Energiebedarfs aufgrund der reduzierten Kalorienzufuhr über mehrere Wochen und des täglichen, intensiven Sportprogramms mit einer vermehrten Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe.^[73-77, 84-87]

Zusammenfassend ist das Stoffwechselprofil der adipösen Probanden im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe deutlich verändert. Dieser Befund einer permanent erhöhten Fettsäurekonzentration lässt sich verknüpfen mit dem Konzept der Lipotoxizität und den damit verbundenen pathologischen Veränderungen.^[34, 39]

Die wichtigen Zusammenhänge zwischen Körpergewicht, BMI und Bauchumfang einerseits und der Höhe der Fettsäurekonzentrationen sowohl im Nüchternzustand wie auch im Verlauf des OGTTs andererseits wurden in der vorliegenden Studie erstmals bei Kindern und Jugendlichen dargestellt - eine Altersgruppe von besonderer epidemiologischer Bedeutung.^[5-10] Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass Übergewicht und Fettleibigkeit bereits bei Kindern und Jugendlichen zu dauerhaft erhöhten Serumkonzentrationen einer Reihe von Metaboliten führen. Diese Veränderungen im Stoffwechselprofil - insbesondere die signifikant erhöhten Serumlipidkonzentrationen - werden assoziiert mit einem deutlich erhöhten Risiko zur Entwicklung lipotoxischer Folgeerkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II.^[35-40, 79, 81-83, 88-93]

Lipotoxizitätsmarker

In vergleichbaren Studien, die den Zusammenhang zwischen Übergewicht und veränderter Stoffwechselantwort bei erwachsenen Männern und Frauen zeigten, wurden die Triglyceridkonzentrationen und die Menge an viszeralem Fettgewebe als Indikatoren für Lipotoxizität verwendet.^[70, 79, 82, 83] Ein allgemein anerkannter systemischer Biomarker für Lipotoxizität existiert allerdings bislang nicht. Diskutiert wurden neben der Menge des subkutanen und viszeralen Fettgewebes und der Serumtriglyceridkonzentration vor allem die Rolle der nichtveresterten Fettsäuren (non-esterified fatty acids; NEFAs).^[70, 78, 92, 94] Die Vorstellung, dass ein gestörter Fettgewebismetabolismus bei Übergewicht und Adipositas zu erhöhten Lipidwerten in der Leber und anderen peripheren Geweben führt und diese wiederum zu Insulinresistenz und Diabetes mellitus, wird in der Literatur als plausibel anerkannt.^[73, 78] Der Einfluss der NEFAs auf die Insulinsignaltransduktion und ihre Bedeutung bei der Entwicklung von Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II konnten nachgewiesen werden.^[46, 49] Daher wurden in der vorliegenden Studie die Serumkonzentrationen der NEFAs bestimmt. Als Indikatoren für Lipotoxizität werden die NEFA-Konzentrationen mittlerweile jedoch auch kritisch gesehen.^[78] Die NEFA-Konzentrationen scheinen intraindividuell einer hohen Variabilität zu unterliegen, sodass die Reproduzierbarkeit der NEFA-Konzentrationen bei aufeinanderfolgenden Messungen auch bei einzelnen Probanden über kurze und längere Zeiträume als problematisch gilt.^[95, 96] In der vorliegenden Studie konnten in der Kontrollgruppe ähnliche Effekte beobachtet werden. Bei einigen der Probanden konnten zum Teil deutliche Abweichungen der Nüchternkonzentrationen zwischen dem ersten und dem zweiten Termin festgestellt werden. Diese Abweichungen sind wahrscheinlich durch Unterschiede in der Dauer und der Intensität der vorausgehenden Nüchternphase begründet. Dies würde bedeuten, dass eine Standardisierung der Testbedingungen in vielen klinischen Studien nicht adäquat umgesetzt werden kann. Eine Standardisierung der eingenommenen Nahrung und der körperlichen Aktivität vor dem Test, sowie die Ausdehnung der vorangehenden Nüchternzeit auf mehr als 14 Stunden ist lediglich in aufwendigen experimentellen Settings möglich.

Des Weiteren konnte in einer Reihe von Untersuchungen gezeigt werden, dass sich die NEFA-Konzentrationen durch eine veränderte Expression der Schlüsselenzyme für die Fettmobilisierung - die Hormon-sensitive Lipase und die Adipozyten-Triglycerid-Lipase - weder zur Menge an Fettgewebe noch zum Body-mass-Index (BMI) proportional verhalten.^[78, 80, 97-101] Dies bedeutet, dass bei Zunahme des Fettgewebes bzw. des BMIs die NEFA-Konzentrationen nicht entsprechend proportional zunehmen. Insbesondere zum Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und erhöhten postprandialen NEFA-Konzentrationen gibt es widersprüchliche

Ergebnisse. Einerseits wurden - wie in der vorliegenden Studie - deutliche Unterschiede sowohl bei den Nüchternserumkonzentrationen wie auch im Verlauf des OGTTs zwischen normalgewichtigen und adipösen Probanden festgestellt.^[102, 103] Andererseits scheinen sich die NEFA-Konzentrationen zwischen normalgewichtigen und adipösen Probanden im Tagesverlauf über 24 Stunden kaum zu unterscheiden.^[80]

Trotz dieser neuen, kritischen Erkenntnisse werden die Veränderungen der Serumkonzentrationen der NEFAs weiterhin als ein wichtiger Aspekt bei der Entstehung lipotoxischer Folgeerkrankungen anerkannt. Auf die Bedeutung einer Neubewertung der Zusammenhänge zwischen Fettleibigkeit, Fettsäuren und Insulinresistenz wird hingewiesen.^[78] Insbesondere sollte der Fokus dabei auch auf bisher unzureichend erforschten alternativen Erklärungsansätzen liegen wie zum Beispiel einer möglichen eingeschränkten Fettspeicherung des Fettgewebes oder einer möglichen Fehlregulierung der Sekretion von inflammatorischen Zytokinen im Fettgewebe (Adipozytokine) bei Übergewicht und Adipositas.^[78, 80]

Veränderungen der Stoffwechselantwort durch Gewichtsreduktion

Ein Schwerpunkt der vorliegenden Studie lag auf der Darstellung und der Analyse der Veränderungen im Stoffwechselprofil adipöser Kinder und Jugendlicher induziert durch eine Gewichtsreduktion. Studien an übergewichtigen bzw. adipösen Erwachsenen konnten einen deutlichen positiven Effekt einer Gewichtsreduktion und einer damit einhergehenden Abnahme der Menge an viszeralem Fettgewebe auf die Triglycerid- und Fettsäurekonzentrationen nachweisen.^[79, 104] Insbesondere die Abnahme des Bauchumfangs als Indikator für eine Verringerung des viszeralen Fettgewebes führt zu niedrigeren Triglyceridkonzentrationen und einem verringerten kardiovaskulären Risiko, sodass zur Prävention ein Lebensstil angestrebt werden sollte, der die Menge an viszeralem Fettgewebe zumindest nicht vergrößert bzw. bei übergewichtigen und adipösen Personen verringert.^[79] Ob durch eine Gewichtsreduktion bei adipösen Kindern und Jugendlichen eine Normalisierung der NEFA-Konzentrationen oder zumindest eine Annäherung an die Werte Normalgewichtiger - im Sinne einer sekundären Prävention - erreicht wird, konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Zwar nahmen das Körpergewicht (im Mittel $-8,56 \pm 3,55$ kg), der BMI ($-2,96 \pm 1,08$ kg/m²) und der Bauchumfang ($-9,8 \pm 2,4$ cm) der adipösen Probanden während des stationären Aufenthaltes signifikant ($p < 0,05$) ab, jedoch verhielten sich die NEFA-Konzentrationen gegenläufig; sie waren bis auf Stearinsäure (18:0) nach der Gewichtsreduktion höher als vorher.

Die Analyse der Serumlipidprofile der adipösen Probanden am Ende des Klinikaufenthaltes lässt darauf schließen, dass auch die mittelfristige Ernährungssituation Einfluss auf die

Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren im Verlauf des OGTTs hat. Mit dem Ziel der Gewichtsreduktion erhielten die Probanden während des stationären Aufenthaltes im Fachklinikum Gaißach eine Mischreduktionskost von lediglich 800 bis 1200 Kalorien am Tag. Außerdem nahmen sie täglich an einem mehrstündigen Sportprogramm teil. Es ist anzunehmen, dass der Körper den gesteigerten Energiebedarf durch die andauernden Fastensituation und die intensive körperliche Betätigung mit einer verstärkten Freisetzung von freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe kompensiert - ein Mechanismus, der aus vielen Studien zum Fasten bzw. zu Diäten bekannt ist.^[73-77, 84-87] Die erhöhten Nüchternserumlipidkonzentrationen am Ende des Klinikaufenthaltes nach der Gewichtsreduktion können auf diese Fastensituation zurückgeführt werden. Trotz der starken Stimulation durch den aufgenommenen Zucker gelingt es dem Organismus auch im Verlauf des OGTTs nicht, die Lipolyse zurückzufahren und die Lipidkonzentrationen auf das Niveau vor der Fastenperiode zu senken. Die anhaltende katabole Stoffwechsellage während der Fastenintervention führt anscheinend zu einer Daueraktivierung der Lipolyse, welche nach der Glukoseaufnahme im OGTT nicht vollständig durch Insulin und die Hormon-sensitive Lipase supprimiert werden kann. Diese Beobachtung führt zur Fragestellung, ob diese Insulinresistenz eine Folge des starken Übergewichts der getesteten Probanden darstellt oder es sich hierbei um eine physiologische Insulinresistenz handelt, die durch das Fasten ausgelöst wurde. Analog aufgebaute Studien an normalgewichtigen Probanden könnten klären, ob eine mehrwöchige Fastenintervention auch bei Normalgewichtigen zu einer nicht supprimierbaren Daueraktivierung der Lipolyse führt.

Diese Beobachtung führt zur Fragestellung, ob drastische Interventionen zur Gewichtsreduktion mit anhaltender Reduzierung der Kalorienmenge und dadurch permanent erhöhten NEFA-Konzentrationen eventuell zu gesteigerten Lipotoxizitätseffekten führen könnten. Eine allmähliche Gewichtsreduktion mit intermittierender Normalisierung der NEFA-Konzentrationen erscheint vor diesem Hintergrund „risikoärmer“.^[105]

Eine Modifikation des Studiendesigns mit einem dritten Untersuchungstermin im Abstand von wenigen Wochen nach Beendigung des Gewichtsreduktionsprogramms hätte darüber hinaus eine Differenzierung der Fasteneffekte ermöglichen können. Nimmt man eine normale Ernährung der Probanden im Anschluss an den Klinikaufenthalt bis zu einem dritten Testtermin an, würde auf diese Weise geprüft, ob sich die Serumlipidprofile durch die Gewichtsreduktion gegenüber der Kontrollgruppe normalisieren oder zumindest deutlich unter dem Ausgangsniveau vor der Gewichtsreduktion liegen. In der vorliegenden Studie war die Durchführung eines dritten OGTTs nicht darstellbar.

5.2.2 Aminosäuren

Nachdem die Auswirkungen auf die freien Fettsäuren diskutiert wurden, sollen im Folgenden die Veränderungen bei den Aminosäuren dargestellt und bewertet werden.

Stoffwechselantwort der Normalgewichtigen vs. Übergewichtigen

Die normalgewichtigen Probanden zeigten eine physiologische Stoffwechselantwort auf die Glukosebelastung in Form des OGTTs entsprechend ähnlicher Arbeiten in der Literatur.^[54] Die gemessenen Nüchternserumkonzentrationen der Aminosäuren sind Ausdruck einer gesteigerten Freisetzung von Aminosäuren bzw. Proteinen insbesondere aus der Skelettmuskulatur zur Proteolyse, die aufgrund der unzureichenden Glukoseverfügbarkeit nach einer zehnstündigen Nüchternphase - neben der Lipolyse - zur Energiegewinnung aktiviert wird. Infolge der starken Glukosestimulation wird mithilfe des Insulins die Proteolyse zur Energiegewinnung zugunsten der Glykolyse zurückgefahren. Parallel werden verstärkt Aminosäuren insbesondere in die Skelettmuskulatur aufgenommen und die Proteinsynthese aktiviert.^[106, 107] Dieser Wechsel von kataboler zu anaboler Stoffwechsellaage erklärt den physiologischen Abfall der Serumkonzentrationen der Aminosäuren im Verlauf des OGTTs.

Die übergewichtigen Probanden zeigten hingegen eine veränderte Stoffwechselantwort. Im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe wiesen sie im Nüchternzustand deutlich erhöhte Aminosäurekonzentrationen auf, welche auf eine gesteigerte Proteolyse hinweisen. In der Literatur ist der Einfluss von Übergewicht bzw. Fettleibigkeit auf den Proteinmetabolismus nicht unumstritten. Zwar konnte in einer Reihe von Studien gezeigt werden, dass Übergewicht und Fettleibigkeit mit einer dauerhaft gesteigerten Proteolyse assoziiert sind.^[108-111] Einzelne Studien stellten jedoch keine Unterschiede fest.^[112-114]

Auf die Glukosestimulation reagierten die Übergewichtigen ähnlich wie die Normalgewichtigen mit einer Inhibition der Aminosäurefreisetzung und der Proteolyse. Diese Stoffwechselreaktion führte zwar zu einem Abfall der Serumkonzentrationen der Aminosäuren im Verlauf des OGTTs, jedoch waren sie zu sämtlichen Messzeitpunkten deutlich gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die Inhibition der Aminosäurefreisetzung und der Proteolyse scheint bei den übergewichtigen Probanden beeinträchtigt. Diese Beobachtung weist auf eine verminderte antiproteolytische Wirkung des Insulins bei Übergewicht und Fettleibigkeit hin und konnte in einer Reihe von Studien bestätigt werden.^[109, 110, 115, 116] Einzelne Studien konnten allerdings keine diesbezüglichen Unterschiede feststellen.^[108, 114] Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Veränderungen der antiproteolytischen Wirkung des Insulins bei Übergewicht und Fettleibigkeit abschließend beurteilen zu können.

Zusammenfassend kann die Stoffwechselantwort der Übergewichtigen im Hinblick auf die Aminosäuren als verändert angesehen werden. Bei der Analyse der einzelnen Aminosäuregruppen fällt in der vorliegenden Studie auf, dass neben Glutaminsäure und der aromatischen Aminosäure Tyrosin insbesondere für die verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin signifikante Unterschiede zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen festgestellt werden können. Ähnlich wie die NEFAs werden auch sie mit Lipotoxizität in Verbindung gebracht. Ihre Rolle soll daher im Folgenden näher betrachtet werden.

Rolle der verzweigtkettigen Aminosäuren

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass adipöse Probanden im Nüchternzustand nicht nur höhere NEFA-Konzentrationen aufweisen als normalgewichtige Probanden, sondern auch höhere Aminosäurekonzentrationen.^[58, 117-119] Dies gilt insbesondere für die verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin, sowie die aromatischen Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin.^[117, 120] In der vorliegenden Studie konnten diese Ergebnisse reproduziert werden. Es wurde gezeigt, dass bereits adipöse Kinder und Jugendliche sowohl im Nüchternzustand wie auch postprandial nach Glukosestimulation signifikant erhöhte Serumkonzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren Leucin, Isoleucin und Valin, sowie der aromatischen Aminosäure Tyrosin aufweisen.

Die Ursachen der erhöhten Serumkonzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren im Zusammenhang mit Übergewicht und Fettleibigkeit sind allerdings unklar. Anzunehmen ist, dass Übergewichtige durch Fehl- bzw. Überernährung vermehrt verzweigtkettige Aminosäuren aufnehmen oder dass der Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren gestört ist. In zahlreichen Studien, in denen gesunden, normalgewichtigen Probanden verzweigtkettige Aminosäuren - enteral oder intravenös - zugeführt wurden, konnten direkte Zusammenhänge zwischen der Menge der verabreichten Aminosäure und deren „postprandialer“ Serumkonzentration festgestellt werden.^[121]

Des Weiteren konnten solche Studien zeigen, dass erhöhte Serumkonzentrationen an verzweigtkettigen Aminosäuren die Insulinsignaltransduktion auf molekularer Ebene beeinträchtigten, sowie den Transport und die Phosphorylierung der Glukose zur Glykogensynthese verlangsamten.^[122-125] Die veränderten Aminosäureprofile bei Übergewicht und Fettleibigkeit - insbesondere die erhöhten Serumkonzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren - wurden aufgrund dieser Beobachtungen ähnlich wie die NEFAs mit Stoffwechselstörungen im Glukosehaushalt in Verbindung gebracht, vor allem mit Insulinresistenz und Diabetes mellitus Typ II.^[117, 119, 122, 123] Die Serumkonzentrationen der

verzweigtkettigen und aromatischen Aminosäuren von Probanden, deren Stoffwechselprofil im Rahmen der Framingham Heart Studie über zwölf Jahre beobachtet wurde, korrelierten stark mit dem Risiko Diabetes mellitus Typ II zu entwickeln.^[119] Darüber hinaus deuten die Ergebnisse der Framingham Heart Studie darauf hin, dass Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen Frühindikatoren für die Entstehung von Diabetes mellitus sein können.

Veränderungen der Stoffwechselantwort durch Gewichtsreduktion

Die Reversibilität der Veränderungen der Aminosäurekonzentrationen nach einer Gewichtsreduktion bei adipösen Erwachsenen durch Diät und chirurgische Intervention wurde bereits bestätigt.^[58, 126] Dies ist vor allem für die Früherkennung und Prävention der gravierenden Folgeschäden von entscheidender Bedeutung. Daher wurden in der vorliegenden Studie die veränderten Aminosäureprofile von adipösen Kindern und Jugendlichen vor und nach einer Gewichtsreduktion dargestellt und analysiert. Nach der Gewichtsreduktion waren die Serumkonzentrationen von Tyrosin signifikant niedriger ($p < 0,05$), Valin niedriger, Leucin und Isoleucin lediglich zwei Stunden nach der Glukosebelastung niedriger als vor der Gewichtsreduktion. Anders als bei den freien Fettsäuren lässt sich bei den untersuchten Aminosäuren ein genereller Trend erkennen, der für eine Normalisierung der Aminosäurekonzentrationen bzw. zumindest für eine Annäherung an die Werte der Normalgewichtigen spricht. Inwiefern dies auf die veränderte Ernährung während der Fastenperiode in Form einer Mischreduktionskost von lediglich 800 bis 1200 Kalorien am Tag zurückzuführen ist, oder ob dieser Trend tatsächlich durch die Gewichtsabnahme bedingt ist, kann in der vorliegenden Studie nicht differenziert werden. Die Aminosäurekonzentrationen wurden - wie die der NEFAs - am Ende einer vier- bis sechswöchigen Fastenperiode bestimmt und dadurch möglicherweise beeinflusst (siehe Diskussion der Ergebnisse - Freie Fettsäuren). Auch hier hätte eine Modifikation des Studiendesigns mit einem dritten Untersuchungstermin im Abstand von wenigen Wochen nach Beendigung des Gewichtsreduktionsprogramms eine Differenzierung der Fasteneffekte ermöglichen können.

Zur Einordnung der Rolle der Aminosäuren bei der Entstehung lipotoxischer Stoffwechselprofile und der Pathogenese der Folgeerkrankungen sind weitere Studien notwendig, vor allem um sinnvolle Früherkennungs-, Präventions- und Therapiestrategien für Übergewicht, Fettleibigkeit und der gravierenden Gesundheitsfolgen entwickeln zu können. Um mögliche Umwelteinflüsse und Ernährungsfaktoren zu minimieren sollten diese unter kontrollierten Bedingungen - insbesondere der Nahrungszusammensetzung - stattfinden.

6. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund weltweit steigender Prävalenzen von Übergewicht und Fettleibigkeit in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen, der damit einhergehenden gravierenden Gesundheitsrisiken und der Diskussion um Lipotoxizität wurden in der vorliegenden Studie die Stoffwechselprofile von adipösen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu normalgewichtigen jungen Erwachsenen untersucht.

Primäres Ziel der Untersuchung war die Darstellung der veränderten Stoffwechselantwort der adipösen Probanden im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden im Rahmen einer standardisierten Glukosebelastung. Des Weiteren sollten die Veränderungen im Stoffwechselprofil der adipösen Probanden vor und nach einer Gewichtsreduktion dargestellt werden.

Hierzu wurden 23 Teilnehmer eines ganzheitlichen Interventionsprogramms zur Gewichtsreduktion (mittleres Alter $15,2 \pm 1,46$ Jahre, mittleres Körpergewicht $109,8 \pm 25,6$ kg, mittlerer BMI $37,5 \pm 6,26$ kg/m², mittlerer Bauchumfang $122,7 \pm 15,0$ cm) zu Beginn und am Ende eines vier- bis sechswöchigen stationären, kurativen Klinikaufenthaltes untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten 27 normalgewichtige Probanden (mittleres Alter $24,0 \pm 1,28$ Jahre, mittleres Körpergewicht $67,9 \pm 7,19$ kg, mittlerer BMI $22,0 \pm 2,34$ kg/m², mittlerer Bauchumfang $80,2 \pm 10,2$ cm). Die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren (NEFAs) und der Aminosäuren wurden im Nüchternzustand und im Verlauf eines oralen Glukosetoleranztests (OGTT) mit 75 Gramm Glukose über zwei Stunden bestimmt.

Zwischen den beiden Gruppen zeigten sich sowohl bei den freien Fettsäuren als auch bei den Aminosäuren deutliche Unterschiede. Die Nüchternserumkonzentrationen sämtlicher untersuchten freien Fettsäuren waren in der Gruppe der Übergewichtigen gegenüber der normalgewichtigen Kontrollgruppe signifikant erhöht. Auch die getesteten Aminosäuren waren im Nüchternzustand deutlich höher, zum Teil signifikant. Über den gesamten Verlauf des OGTTs waren die Serumkonzentrationen sämtlicher freien Fettsäuren und Aminosäuren in der Gruppe der Übergewichtigen gegenüber der normalgewichtigen Kontrollgruppe erhöht. Diese Veränderungen im Stoffwechselprofil legen ein erhöhtes Risiko adipöser Kinder und Jugendlicher für die Entwicklung lipotoxischer Folgeerkrankungen - insbesondere Insulinresistenz, Diabetes mellitus Typ II und kardiovaskuläre Erkrankungen - nahe. Ob durch eine Gewichtsreduktion bei adipösen Kindern und Jugendlichen eine Normalisierung der NEFA-Konzentrationen erreicht wird, konnte in der vorliegenden Studie nicht geklärt werden. Am Ende des Programms zur Gewichtsreduktion waren die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren im Vergleich zur normalgewichtigen Kontrollgruppe noch stärker erhöht als zuvor; die Aminosäurekonzentrationen näherten sich hingegen der normalgewichtigen

Kontrollgruppe an. Unklar ist, inwiefern es sich bei diesen Beobachtungen um Effekte im Zusammenhang mit dem Fastenprogramm handelt.

Angesichts der herausragenden epidemiologischen Bedeutung von Übergewicht und Fettleibigkeit in der Altersgruppe der Kinder und Jugendlichen und der Folgeerkrankungen bedarf es weiterer Studien, die zu einem detaillierten Verständnis der zugrundeliegenden Stoffwechselprozesse und der damit einhergehenden komplexen Stoffwechseleränderungen beitragen.

7. Literaturverzeichnis

1. WHO, *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. World Health Organization, 2009.
2. WHO, *Preventing chronic diseases: a vital investment*. World Health Organization, 2005.
3. WHO, *Obesity and overweight, Fact sheet N°311*. World Health Organization, 2013.
4. RKI, *Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS)*. Robert-Koch-Institut, 2012.
5. Seidell, J.C., *Obesity, insulin resistance and diabetes--a worldwide epidemic*. Br J Nutr, 2000. **83 Suppl 1**: p. S5-8.
6. Wang, Y. and T. Lobstein, *Worldwide trends in childhood overweight and obesity*. Int J Pediatr Obes, 2006. **1**(1): p. 11-25.
7. WHO, *Reducing risks, promoting healthy life. World Health Report*. World Health Organization, 2002.
8. WHO, *Global status report on noncommunicable diseases 2010*. World Health Organization, 2011.
9. RKI, *Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS)*. Robert-Koch-Institut, 2012.
10. Serdula, M.K., et al., *Do obese children become obese adults? A review of the literature*. Prev Med, 1993. **22**(2): p. 167-77.
11. Guh, D.P., et al., *The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis*. BMC Public Health, 2009. **9**: p. 88.
12. Herold, G., *Innere Medizin*. 2011: p. 690.
13. Danaei, G., et al., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants*. Lancet, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
14. I. Köster, I.S., E. Huppertz, *Fortschreibung der KoDiM-Studie: Kosten des Diabetes mellitus 2000–2009*. Dtsch med Wochenschr, 2012. **137**((19)): p. 1013-1016.
15. WHO, *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. World Health Organization, 2000. **WHO Technical Report Series** p. 894.
16. *Guidelines for the management of obesity in adults*. European Association for the study of Obesity, 2002. **European Project for Primary Care**.
17. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. BMJ, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
18. Kromeyer-Hauschild, K.e.a., *Perzentile für den Body-Mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben*. Monatsschr Kinderheilkd, 2001. **149**: p. 807-818.
19. Cole, T.J., et al., *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey*. BMJ, 2000. **320**(7244): p. 1240-3.
20. de Onis, M. and T. Lobstein, *Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use?* Int J Pediatr Obes, 2010. **5**(6): p. 458-60.
21. Butte, N.F., C. Garza, and M. de Onis, *Evaluation of the feasibility of international growth standards for school-aged children and adolescents*. J Nutr, 2007. **137**(1): p. 153-7.
22. Herold, G., *Innere Medizin*. 2010: p. 695ff.
23. Petersen, J.L. and D.K. McGuire, *Impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose--a review of diagnosis, clinical implications and management*. Diab Vasc Dis Res, 2005. **2**(1): p. 9-15.
24. Frayn, K.N., *Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux*. Diabetologia, 2002. **45**(9): p. 1201-10.
25. Löffler, *Biochemie & Pathobiochemie*. Vol. 7. Auflage. 2003: Springer Verlag.

26. Horn, *Biochemie des Menschen*. Vol. 2. Auflage. 2003: Georg- Thieme Verlag.
27. Mazzone, T., A. Chait, and J. Plutzky, *Cardiovascular disease risk in type 2 diabetes mellitus: insights from mechanistic studies*. Lancet, 2008. **371**(9626): p. 1800-9.
28. Taskinen, M.R., *Type 2 diabetes as a lipid disorder*. Curr Mol Med, 2005. **5**(3): p. 297-308.
29. Pietilainen, K.H., et al., *Acquired obesity is associated with changes in the serum lipidomic profile independent of genetic effects--a monozygotic twin study*. PLoS One, 2007. **2**(2): p. e218.
30. Rauschert, S., et al., *Metabolomic biomarkers for obesity in humans: a short review*. Ann Nutr Metab, 2014. **64**(3-4): p. 314-24.
31. Virtue, S. and A. Vidal-Puig, *Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the Metabolic Syndrome--an allostatic perspective*. Biochim Biophys Acta, 2010. **1801**(3): p. 338-49.
32. Kawano, J. and R. Arora, *The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease*. J Cardiometab Syndr, 2009. **4**(1): p. 44-9.
33. Saini, V., *Molecular mechanisms of insulin resistance in type 2 diabetes mellitus*. World J Diabetes, 2010. **1**(3): p. 68-75.
34. Schaffer, J.E., *Lipotoxicity: when tissues overeat*. Curr Opin Lipidol, 2003. **14**(3): p. 281-7.
35. Fagot-Campagna, A., et al., *High free fatty acid concentration: an independent risk factor for hypertension in the Paris Prospective Study*. Int J Epidemiol, 1998. **27**(5): p. 808-13.
36. Jouven, X., et al., *Circulating nonesterified fatty acid level as a predictive risk factor for sudden death in the population*. Circulation, 2001. **104**(7): p. 756-61.
37. Pilz, S., et al., *Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2542-7.
38. Pirro, M., et al., *Plasma free fatty acid levels and the risk of ischemic heart disease in men: prospective results from the Quebec Cardiovascular Study*. Atherosclerosis, 2002. **160**(2): p. 377-84.
39. Unger, R.H., *Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM. Genetic and clinical implications*. Diabetes, 1995. **44**(8): p. 863-70.
40. Yki-Jarvinen, H., *Ectopic fat accumulation: an important cause of insulin resistance in humans*. J R Soc Med, 2002. **95 Suppl 42**: p. 39-45.
41. Gao, Z., et al., *Inhibition of insulin sensitivity by free fatty acids requires activation of multiple serine kinases in 3T3-L1 adipocytes*. Mol Endocrinol, 2004. **18**(8): p. 2024-34.
42. Rask-Madsen, C. and G.L. King, *Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005. **25**(3): p. 487-96.
43. Dresner, A., et al., *Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity*. J Clin Invest, 1999. **103**(2): p. 253-9.
44. Schinner, S., et al., *Molecular mechanisms of insulin resistance*. Diabet Med, 2005. **22**(6): p. 674-82.
45. Kraegen, E.W., et al., *Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2001. **109**(4): p. S516-26.
46. Montecucco, F., S. Steffens, and F. Mach, *Insulin resistance: a proinflammatory state mediated by lipid-induced signaling dysfunction and involved in atherosclerotic plaque instability*. Mediators Inflamm, 2008. **2008**: p. 767623.
47. Kahn, S.E., R.L. Hull, and K.M. Utzschneider, *Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes*. Nature, 2006. **444**(7121): p. 840-6.
48. Newsholme, P., et al., *Life and death decisions of the pancreatic beta-cell: the role of fatty acids*. Clin Sci (Lond), 2007. **112**(1): p. 27-42.
49. Mittra, S., V.S. Bansal, and P.K. Bhatnagar, *From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome*. Drug Discov Today, 2008. **13**(5-6): p. 211-8.

50. Dörner, G.S., W.; Grant, L., *Perinatal hormone levels and brain organization*. Anatomical neuroendocrinology; Karger, Basel, Switzerland, 1975: p. 245-52.
51. Koletzko, B., et al., *Can infant feeding choices modulate later obesity risk?* Am J Clin Nutr, 2009. **89**(5): p. 1502S-1508S.
52. Li, X., et al., *Comprehensive two-dimensional gas chromatography/time-of-flight mass spectrometry for metabonomics: Biomarker discovery for diabetes mellitus*. Anal Chim Acta, 2009. **633**(2): p. 257-62.
53. Oresic, M., et al., *Dysregulation of lipid and amino acid metabolism precedes islet autoimmunity in children who later progress to type 1 diabetes*. J Exp Med, 2008. **205**(13): p. 2975-84.
54. Shaham, O., et al., *Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity*. Mol Syst Biol, 2008. **4**: p. 214.
55. Hemmelmann, C.e.a., *Perzentilen des Body-Mass-Index auch für 18- bis 80-Jährige? Daten der Nationalen Verzehrsstudie II*. Dtsch Med Wochenschr, 2010. **135**: p. 848–852.
56. Harder, U., B. Koletzko, and W. Peissner, *Quantification of 22 plasma amino acids combining derivatization and ion-pair LC-MS/MS*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2011. **879**(7-8): p. 495-504.
57. Hellmuth, C., et al., *Nonesterified fatty acid determination for functional lipidomics: comprehensive ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry quantitation, qualification, and parameter prediction*. Anal Chem, 2012. **84**(3): p. 1483-90.
58. Gerszten, R.E. and T.J. Wang, *Two roads diverge: weight loss interventions and circulating amino acids*. Sci Transl Med, 2011. **3**(80): p. 80ps15.
59. Hellmuth, C., et al., *Association between plasma nonesterified fatty acids species and adipose tissue fatty acid composition*. PLoS One, 2013. **8**(10): p. e74927.
60. Kerner, W., *Definition, Klassifikation und Diagnostik*. Diabetologie, 2007. **2** (Suppl2): p. 147–149.
61. WHO, *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. World Health Organization, 1999.
62. WHO, *What diagnostic tests should be used to define glycaemic status? Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia*. World Health Organization, 2006: p. 30.
63. Ahren, B. and G. Pacini, *Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies*. Eur J Endocrinol, 2004. **150**(2): p. 97-104.
64. Cobelli, C., et al., *Assessment of beta-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **293**(1): p. E1-E15.
65. Staiger, H., et al., *Genetic variation within the ANGPTL4 gene is not associated with metabolic traits in white subjects at an increased risk for type 2 diabetes mellitus*. Metabolism, 2008. **57**(5): p. 637-43.
66. Stefan, N., et al., *Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans*. Arch Intern Med, 2008. **168**(15): p. 1609-16.
67. Lenz, E.M. and I.D. Wilson, *Analytical strategies in metabonomics*. J Proteome Res, 2007. **6**(2): p. 443-58.
68. Lindon, J.C., et al., *Metabonomics technologies and their applications in physiological monitoring, drug safety assessment and disease diagnosis*. Biomarkers, 2004. **9**(1): p. 1-31.
69. Lu, X., et al., *LC-MS-based metabonomics analysis*. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2008. **866**(1-2): p. 64-76.

70. Berings, M., et al., *Glucose intolerance and the amount of visceral adipose tissue contribute to an increase in circulating triglyceride concentrations in Caucasian obese females*. PLoS One, 2012. **7**(9): p. e45145.
71. Wopereis, S., et al., *Metabolic profiling of the response to an oral glucose tolerance test detects subtle metabolic changes*. PLoS One, 2009. **4**(2): p. e4525.
72. Zhao, X., et al., *Changes of the plasma metabolome during an oral glucose tolerance test: is there more than glucose to look at?* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009. **296**(2): p. E384-93.
73. Frayn, K.N., C.M. Williams, and P. Arner, *Are increased plasma non-esterified fatty acid concentrations a risk marker for coronary heart disease and other chronic diseases?* Clin Sci (Lond), 1996. **90**(4): p. 243-53.
74. Ruge, T., et al., *Fasted to fed trafficking of Fatty acids in human adipose tissue reveals a novel regulatory step for enhanced fat storage*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(5): p. 1781-8.
75. Schlierf, G. and E. Dorow, *Diurnal patterns of triglycerides, free fatty acids, blood sugar, and insulin during carbohydrate-induction in man and their modification by nocturnal suppression of lipolysis*. J Clin Invest, 1973. **52**(3): p. 732-40.
76. Soeters, M.R., et al., *Gender-related differences in the metabolic response to fasting*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3646-52.
77. Shadid, S., et al., *Basal and insulin-regulated free fatty acid and glucose metabolism in humans*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007. **292**(6): p. E1770-4.
78. Karpe, F., J.R. Dickmann, and K.N. Frayn, *Fatty acids, obesity, and insulin resistance: time for a reevaluation*. Diabetes, 2011. **60**(10): p. 2441-9.
79. Matsushita, Y., et al., *Effect of longitudinal changes in visceral fat area and other anthropometric indices to the changes in metabolic risk factors in Japanese men: the Hitachi Health Study*. Diabetes Care, 2012. **35**(5): p. 1139-43.
80. McQuaid, S.E., et al., *Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition?* Diabetes, 2011. **60**(1): p. 47-55.
81. St-Pierre, J., et al., *Relation of the "hypertriglyceridemic waist" phenotype to earlier manifestations of coronary artery disease in patients with glucose intolerance and type 2 diabetes mellitus*. Am J Cardiol, 2007. **99**(3): p. 369-73.
82. Tirosh, A., et al., *Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men*. Ann Intern Med, 2007. **147**(6): p. 377-85.
83. Tirosh, A., et al., *Changes in triglyceride levels over time and risk of type 2 diabetes in young men*. Diabetes Care, 2008. **31**(10): p. 2032-7.
84. Bakewell, L., G.C. Burdge, and P.C. Calder, *Polyunsaturated fatty acid concentrations in young men and women consuming their habitual diets*. Br J Nutr, 2006. **96**(1): p. 93-9.
85. Hodgetts, V., et al., *Factors controlling fat mobilization from human subcutaneous adipose tissue during exercise*. J Appl Physiol (1985), 1991. **71**(2): p. 445-51.
86. Reaven, G.M., et al., *Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM*. Diabetes, 1988. **37**(8): p. 1020-4.
87. Romijn, J.A., et al., *Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration*. Am J Physiol, 1993. **265**(3 Pt 1): p. E380-91.
88. Haffner, S.M., et al., *Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction*. N Engl J Med, 1998. **339**(4): p. 229-34.
89. Lodhi, I.J., X. Wei, and C.F. Semenkovich, *Lipoexpediency: de novo lipogenesis as a metabolic signal transmitter*. Trends Endocrinol Metab, 2011. **22**(1): p. 1-8.
90. Manco, M., et al., *Waist circumference correlates with liver fibrosis in children with non-alcoholic steatohepatitis*. Gut, 2008. **57**(9): p. 1283-7.
91. Nseir, W., et al., *Mechanisms linking nonalcoholic fatty liver disease with coronary artery disease*. Dig Dis Sci, 2011. **56**(12): p. 3439-49.

92. Ruige, J.B. and L.F. Van Gaal, *Low fasting triglycerides: hallmark of the healthy large hip? Obesity* (Silver Spring), 2009. **17**(8): p. 1621-6.
93. Van Gaal, L.F., I.L. Mertens, and C.E. De Block, *Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease*. *Nature*, 2006. **444**(7121): p. 875-80.
94. Eckel, R.H., S.M. Grundy, and P.Z. Zimmet, *The metabolic syndrome*. *Lancet*, 2005. **365**(9468): p. 1415-28.
95. Magkos, F., B.W. Patterson, and B. Mittendorfer, *Reproducibility of stable isotope-labeled tracer measures of VLDL-triglyceride and VLDL-apolipoprotein B-100 kinetics*. *J Lipid Res*, 2007. **48**(5): p. 1204-11.
96. Widjaja, A., et al., *Within- and between-subject variation in commonly measured anthropometric and biochemical variables*. *Clin Chem*, 1999. **45**(4): p. 561-6.
97. Hellstrom, L. and S. Reynisdottir, *Influence of heredity for obesity on adipocyte lipolysis in lean and obese subjects*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000. **24**(3): p. 340-4.
98. Jocken, J.W., et al., *Adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase protein expression is decreased in the obese insulin-resistant state*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(6): p. 2292-9.
99. Langin, D., et al., *Adipocyte lipases and defect of lipolysis in human obesity*. *Diabetes*, 2005. **54**(11): p. 3190-7.
100. Large, V., et al., *Decreased expression and function of adipocyte hormone-sensitive lipase in subcutaneous fat cells of obese subjects*. *J Lipid Res*, 1999. **40**(11): p. 2059-66.
101. Reeds, D.N., et al., *Adipose tissue, hepatic, and skeletal muscle insulin sensitivity in extremely obese subjects with acanthosis nigricans*. *Metabolism*, 2006. **55**(12): p. 1658-63.
102. Golay, A., et al., *Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone, and glucagon concentrations*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986. **63**(2): p. 481-4.
103. Heptulla, R., et al., *Temporal patterns of circulating leptin levels in lean and obese adolescents: relationships to insulin, growth hormone, and free fatty acids rhythmicity*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. **86**(1): p. 90-6.
104. Hernandez, T.L., et al., *Lack of suppression of circulating free fatty acids and hypercholesterolemia during weight loss on a high-fat, low-carbohydrate diet*. *Am J Clin Nutr*, 2010. **91**(3): p. 578-85.
105. Barnosky, A.R., et al., *Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: a review of human findings*. *Transl Res*, 2014.
106. Felig, P., *Amino acid metabolism in man*. *Annu Rev Biochem*, 1975. **44**: p. 933-55.
107. Fukagawa, N.K., et al., *Insulin-mediated reduction of whole body protein breakdown. Dose-response effects on leucine metabolism in postabsorptive men*. *J Clin Invest*, 1985. **76**(6): p. 2306-11.
108. Caballero, B. and R.J. Wurtman, *Differential effects of insulin resistance on leucine and glucose kinetics in obesity*. *Metabolism*, 1991. **40**(1): p. 51-8.
109. Jensen, M.D. and M.W. Haymond, *Protein metabolism in obesity: effects of body fat distribution and hyperinsulinemia on leucine turnover*. *Am J Clin Nutr*, 1991. **53**(1): p. 172-6.
110. Schutz, Y., et al., *Whole-body protein turnover and resting energy expenditure in obese, prepubertal children*. *Am J Clin Nutr*, 1999. **69**(5): p. 857-62.
111. Welle, S., et al., *Increased protein turnover in obese women*. *Metabolism*, 1992. **41**(9): p. 1028-34.
112. Luzi, L., P. Castellino, and R.A. DeFronzo, *Insulin and hyperaminoacidemia regulate by a different mechanism leucine turnover and oxidation in obesity*. *Am J Physiol*, 1996. **270**(2 Pt 1): p. E273-81.
113. Welle, S., et al., *Differential effect of insulin on whole-body proteolysis and glucose metabolism in normal-weight, obese, and reduced-obese women*. *Metabolism*, 1994. **43**(4): p. 441-5.

114. Bruce, A.C., et al., *Nutrient oxidation patterns and protein metabolism in lean and obese subjects*. Int J Obes, 1990. **14**(7): p. 631-46.
115. Chevalier, S., et al., *Whole-body protein anabolic response is resistant to the action of insulin in obese women*. Am J Clin Nutr, 2005. **82**(2): p. 355-65.
116. Tessari, P., et al., *Inverse relationship of leucine flux and oxidation to free fatty acid availability in vivo*. J Clin Invest, 1986. **77**(2): p. 575-81.
117. Felig, P., E. Marliss, and G.F. Cahill, Jr., *Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity*. N Engl J Med, 1969. **281**(15): p. 811-6.
118. Mutch, D.M., et al., *Metabolite profiling identifies candidate markers reflecting the clinical adaptations associated with Roux-en-Y gastric bypass surgery*. PLoS One, 2009. **4**(11): p. e7905.
119. Wang, T.J., et al., *Metabolite profiles and the risk of developing diabetes*. Nat Med, 2011. **17**(4): p. 448-53.
120. McCormack, S.E., et al., *Circulating branched-chain amino acid concentrations are associated with obesity and future insulin resistance in children and adolescents*. Pediatr Obes, 2013. **8**(1): p. 52-61.
121. Matthews, D.E., *Observations of branched-chain amino acid administration in humans*. J Nutr, 2005. **135**(6 Suppl): p. 1580S-4S.
122. Floyd, J.C., Jr., et al., *Stimulation of insulin secretion by amino acids*. J Clin Invest, 1966. **45**(9): p. 1487-502.
123. van Loon, L.J., et al., *Plasma insulin responses after ingestion of different amino acid or protein mixtures with carbohydrate*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(1): p. 96-105.
124. Krebs, M., et al., *Mechanism of amino acid-induced skeletal muscle insulin resistance in humans*. Diabetes, 2002. **51**(3): p. 599-605.
125. Patti, M.E., et al., *Bidirectional modulation of insulin action by amino acids*. J Clin Invest, 1998. **101**(7): p. 1519-29.
126. LaFerrere, B., et al., *Differential metabolic impact of gastric bypass surgery versus dietary intervention in obese diabetic subjects despite identical weight loss*. Sci Transl Med, 2011. **3**(80): p. 80re2.

8. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Koletzko für seine Unterstützung und die Möglichkeit diese Arbeit in seiner Gruppe anzufertigen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. Peissner für die ausgezeichnete Betreuung, die zahlreichen Denkanstöße und Kommentare, die meine Arbeit erfolgreich vorangebracht haben.

Herrn Dr. Hellmuth möchte ich danken für seine Unterstützung beim Fertigstellen der Arbeit.

Den Mitarbeitern und Kollegen des Stoffwechsellabors danke ich für die Unterstützung bei der Laborarbeit und die immer vorhandene Hilfsbereitschaft.

Insbesondere möchte ich Frau Dr. Harder und Herrn Dr. Hellmuth für die Analyse der Blutproben danken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. Bauer für die erfolgreiche Kooperation und die Möglichkeit diese Arbeit an der Fachklinik Gaißach durchführen zu können.

Auch möchte ich allen Probanden danken, die durch ihre Teilnahme diese Studie ermöglicht haben.

Der größte Dank gilt meiner Familie, die mich auf meinem Weg stets liebevoll begleitet, unterstützt und motiviert hat.

Eidesstattliche Versicherung

Heinrich, Dominic Kai

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Metabolomische Analyse der dynamischen Stoffwechselantwort adipöser Kinder und Jugendlicher mit erhöhtem Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 17.12.2015

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand